UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1965 - N° 509

L'ANALYSE PAR ACTIVATION

INTÉRÊT BIOLOGIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention « **PHARMACIE** »

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 30 Avril 1965

par

Michel AUDIBERT

né à Bayonne le 6 Avril 1935

PHARMACIEN

C. E. S. Sérologie et Hématologie

Chimiste Expert des Tribunaux

Examinateurs de la Thèse	MM. P. BLANQUET, Professeur	Président
	P. FERRET-BOUIN, Maître de Conférences Agrégé	Juges
	J.-C. COLLETER, —	
	C. VRIGNAUD, —	

AMICALE CORPORATIVE DES ÉTUDIANTS EN PHARMACIE

20, Cours de la Somme

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1965 - N° 509

L'ANALYSE PAR ACTIVATION

INTÉRÊT BIOLOGIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention « PHARMACIE »

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 30 Avril 1965

par

Michel AUDIBERT

né à Bayonne le 6 Avril 1935

PHARMACIEN

C. E. S. Sérologie et Hématologie

Chimiste Expert des Tribunaux

Examinateurs de la Thèse	MM. P. BLANQUET, Professeur	Président
	P. FERRET-BOUIN, Maître de Conférences Agrégé	Juges
	J-C. COLLETER, —	
	C. VRIGNAUD, —	

AMICALE CORPORATIVE DES ÉTUDIANTS EN PHARMACIE

20, Cours de la Somme

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

AVANT PROPOS

C'est en 1960 que Monsieur le Professeur BLANQUET nous a accepté dans son Laboratoire. Pendant une année entière, nous avons pu nous initier aux techniques radioactives, biochimiques et à leurs applications des problèmes concernant l'étude du métabolisme thyroïdien. Le service militaire y apporta une interruption. Nous pensions pouvoir terminer nos recherches dès le retour des Armées. Malheureusement, la disparition subite de notre Père nous obligea à quitter définitivement le Laboratoire pour rejoindre l'officine.

C'est pourquoi, nous présentons aujourd'hui un travail qui est une mise au point sur un problème d'actualité.

Avec Monsieur le Professeur BLANQUET, nous avons cependant pensé qu'il pourrait être d'une grande utilité pour les chercheurs qu'intéresse la détection d'oligo-éléments: car la méthode d'activation est d'une sensibilité que n'atteint aucune autre: spectrophotométrie (absorption, fluorescence), spectrographie d'émission, polarographie, etc...

Nos efforts ont tendu non pas à présenter une revue technique, mais plutôt à donner au lecteur non averti les notions essentielles qui permettent d'aborder avec fruit le domaine des applications.

Monsieur le Professeur BLANQUET nous a guidé pour la rédaction de ce travail et sa bienveillante sollicitude ne nous a jamais fait défaut en des moments particulièrement difficiles.

Madame CROIZET s'est dévouée à chaque instant pour nous faire parvenir les documents et discuter avec nous la rédaction dont de nombreux points à l'origine étaient obscurs. Qu'elle reçoive ici, l'expression de nos sentiments particulièrement reconnaissants.

Nous sommes heureux de remercier ici, les membres de notre Jury qui nous ont fait l'honneur de juger notre travail.

Monsieur le Professeur Agrégé COLLETER, Monsieur le Professeur Agrégé FERRET BOUIN, Monsieur le Professeur Agrégé VRIGNAUD (qui est au surplus un de nos excellents camarades d'étude.)

A Notre Maitre le Professeur BLANQUET, nous adressons nos remerciements les plus vifs en soulignant le regret que nous avons eu de ne pouvoir poursuivre un travail expérimental dans un Laboratoire ou l'esprit d'équipe et d'entente est devenu une réalité.

INTRODUCTION

Les techniques d'analyse des éléments à l'état de traces aussi bien dans les tissus biologiques que dans les métaux ou les minéraux ont trouvé un essor nouveau à l'occasion du développement de l'analyse par activation.

De nombreux éléments peuvent être dosés à des concentrations très inférieures au microgramme grâce à la radioactivité induite lorsque les échantillons sont exposés au bombardement de particules nucléaires.

La découverte de la radioactivité artificielle par CURIE et JOLIOT (1) en 1934, suivie des travaux de FERMI (2), conduisant à la création de nombreux radioéléments obtenus par activation de noyaux stables sous l'influence d'un flux de neutrons thermiques ont amené HEVESY et LEVI dès 1936 à poser le problème de l'analyse par activation (3).

Quoique les neutrons thermiques soient des particules les plus généralement utilisées, l'analyse par activation peut également faire appel aux neutrons rapides et à des particules chargées telles que les protons, les deuterons, les noyaux d'hélium pour créer des isotopes radioactifs.

L'intensité de la radiation émise après bombardement est directement proportionnelle au poids de l'isotope stable "activé", et peut ainsi servir à la mesure de sa concentration.

Quelques rares éléments sont difficilement détectables par cette méthode, soit que la radioactivité induite soit trop faible, soit que la période radioactive de l'élément formé soit trop courte pour permettre une mesure; néanmoins, environ 70 éléments sur 92 de la classification ont fait l'objet de dosage par analyse par activation.

Cette méthode consiste essentiellement à soumettre à un bombardement un échantillon dont on veut déterminer la teneur en un élément et un étalon contenant une quantité connue de corps à doser.

Les radioactivités induites de l'échantillon et de l'étalon sont alors comparées, généralement il est nécessaire de pratiquer une séparation chimique de l'élément à doser dans l'échantillon afin d'éliminer au maximum la radioactivité provenant des impuretés irradiées en même temps. Pour faciliter le traitement chimique, il est possible d'ajouter, après l'irradiation, quelques milligrammes de l'isotope stable que l'on veut déterminer, qui jouera le rôle d'entraîneur et dont le dosage en fin d'opération, par une méthode chimique courante permettra de mesurer les pertes occasionnées par les purifications.

Un des nombreux avantages qu'offre l'analyse par activation réside dans le fait que si la séparation n'a pas besoin d'être quantitative, le résultat grâce à la mesure du rendement demeure quantitatif.

Dans quelques cas favorables, le traitement chimique peut être évité, et la mesure de la radioactivité peut être faite sur l'échantillon intact; Si les autres éléments de l'échantillon restent inactifs ou bien si, devenus radioactifs ils possèdent des périodes très courtes ou s'ils émettent un rayonnement très différent de l'élément à doser, il est possible de faire la mesure directement.

L'application de l'analyse par activation au dosage des oligo-éléments dans les milieux biologiques fait l'objet de nombreux travaux théoriques et technologiques (4, 5, 6, 7, 8).

A titre de simple indication sur l'ampleur des recherches déjà effectuées, un article général de ATKINS et SMALES daté de 1959 (4) comporte 104 références, et un article de même nature, mais essentiellement biologique de KWANHSU en 1962 (9) en comporte 103.

On a cependant, malgré soi, et en dépit de la qualité des chercheurs, l'impression d'un effort dispersé, d'un mode d'investigation qui cherche encore sa voie, ou plus exactement une définition de ses grandes lignes d'action.

Enoncer, dans ce travail l'importance des oligo-éléments est désormais énoncer une évidence. Tous les chercheurs savent combien sont difficiles à doser avec rigueur et rapidité ces diverses traces d'éléments par les voies classiques de la chimie minérale, et même par d'autres techniques que la chimie-physique nous offre, spectrophotométrie, polarographie ou autres... sans doute l'analyse par radioactivation, comme toutes les autres méthodes a ses propres limites, mais comment ne pas fonder sur son emploi les plus légitimes espoirs.

En ce qui nous concerne, nous envisageons cette technique principalement dans le domaine biologique, dans le contrôle des médicaments dont les doses sont très faibles: les remèdes homéopathiques, l'analyse par activation s'y étant révélée extrêmement fructueuse.

PREMIERE PARTIE

L'ANALYSE PAR ACTIVATION

La méthode d'analyse dite "par activation" consiste à caractériser les éléments recherchés dans une substance en les transformant en isotopes radioactifs.

Pour rendre une substance radioactive aux fins d'analyse, on utilise très généralement les procédés de préparation des radioéléments artificiels.

Les principales réactions produites par les neutrons d'une pile et utilisés couramment sont des types (n,γ) - $(n\text{-}p)$ - (n,α) - $(n, 2n)$

La relation qui donne l'activité d'un isotope particulier induite sur un gramme d'élément au bout du temps t est donnée par:

$$A = \frac{0,6}{3,7\ 10^{10}} \times \frac{F\sigma}{M} \times 0\ (1 - e^{-0,693\ \frac{t}{T}})$$

M = est la masse spécifique
σ = la section efficace isotopique
t = le temps d'irradiation
F = le flux de neutrons
A = est l'activité en curie d'un radioisotope particulier formé par gramme de l'élément total.
0 = est l'abondance de l'isotope cible dans l'élément.
T = est la période du radioélément formé à partir de l'isotope stable considéré.

Après activation, on dose l'élément en mesurant l'intensité du rayonnement émis, par l'un des isotopes radioactifs auxquels il a donné naissance. On utilise le plus souvent une méthode dite "par comparaison" dont le principe est le suivant: on irradie ensemble, dans le même flux de neutrons la substance à analyser et un témoin qui renferme un poids connu de l'élément à doser. Les rayonnements émis par les deux échantillons sont ensuite comparés dans des conditions identiques, ce qui permet d'établir la relation:

$$\text{Masse à doser} = \text{Masse du témoin} \times \frac{\text{Activité dans l'échantillon}}{\text{Activité dans le témoin}}$$

Cette méthode donne en général, des résultats à ± 10 %.

Une analyse par activation comprend généralement quatre phases:

1) La préparation de l'échantillon et du témoin.

2) L'activation ou irradiation

3) L'isolement de l'élément à déterminer lorsque la substance irradiée contient plusieurs radioéléments.

4) La mesure de l'activité.

I - PREPARATION DES ECHANTILLONS -

L'un des principaux problèmes posés par la micro-chimie quantitative est celui du "blanc". Quelle que soit la pureté des réactifs utilisés, il est toujours très difficile d'éviter la contamination de ceux-ci, soit par des poussières atmosphériques, soit tout simplement par leur manipulation.

Lors d'une analyse par radioactivation, le problème de la pureté des réactifs qui seront utilisés, ne se pose pas, étant donné que l'élément est dosé par le rayonnement qu'il émet et non pas par ses propriétés chimiques.

Néanmoins, la préparation de l'échantillon en vue de son irradiation doit être faite avec le plus grand soin, afin d'éviter les contaminations. Dans la plupart des cas, cette préparation consiste essentiellement à transférer l'échantillon dans une ampoule de quartz ou de polyéthylène que l'on scelle.

Cependant, lorsque l'on veut doser un élément sous une forme chimique déterminée (Iode sous forme d'iodure de sodium par exemple), une séparation préalable à l'irradiation devient indispensable, l'irradiation conduisant souvent à une modification de la structure chimique.

On sait que la plupart des analyses faites par radioactivité nécessitent l'utilisation de témoins de l'élément, ou des éléments que l'on cherche à doser. Grâce à cette méthode, la précision est, en effet, bien meilleure et les mesures sont plus faciles que l'orsqu'on utilise la méthode dite "absolue" qui ne nécessite pas de témoins.

Mais il se pose alors, précisément à propos des témoins utilisés, un certain nombre de problèmes, qui sans être d'une importance extrême, peuvent cependant avoir une grande influence sur la précision du résultat.

Les témoins liquides apparaissent théoriquement comme les plus satisfaisants, d'une part, parce que l'irradiation d'un élément sous la forme diluée permet d'éviter les erreurs dues à l'effet d'ombre, (c'est-à-dire à une hétérogénéité du flux de neutrons dans le témoin), d'autre part, parce qu'il n'est pas

souhaitable (tant pour des raisons de temps mort de l'appareillage de mesure, que pour des raisons de protection biologique), de travailler avec des témoins très actifs. Il est admis en général qu'il est peu intéressant de dépasser un rapport 100 entre l'activité du témoin et celle de l'élément à doser dans l'échantillon.

L'irradiation d'un liquide présente cependant un certain nombre d'inconvénients, qui prennent de plus en plus d'importance au fur et à mesure que les flux disponibles deviennent plus élevés. Ces inconvénients sont dûs surtout aux phénomènes de radiolyse, et aux problèmes de récipients contenant ces témoins pendant l'irradiation et qui doivent être en silice, en verre exempt de bore ou en polyéthylène.

On peut dire que lorsqu'il s'agit au contraire de témoins solides, les rôles sont à peu près renversés. Leur inconvénient essentiel est leur poids important, donc leur activité assez élevée. En effet, alors que, sous la forme liquide, on peut irradier 10 ou 100 microgrammes d'un élément, dilués dans 1 ou 2 ml, il est assez exceptionnel de pouvoir utiliser un témoin solide de moins d'1 mg si l'on veut conserver une bonne précision sur le poids de ce témoin.

De plus, les témoins solides sous la forme de sels peuvent être décomposés par irradiation, ils se présentent alors sous une forme telle qu'il n'est plus possible de faire une pesée après l'irradiation. Il devient alors nécessaire de dissoudre ce témoin avec son enveloppe (par exemple une feuille d'aluminium pur).

Il apparaît donc que pour les irradiations allant de 10 à 15 heures, et dans des flux atteignant 10^{12} n/cm^2/Sec le témoin liquide en flacon de polyéthylène est préférable, tandis qu'une irradiation plus longue ou dans des flux plus importants requiert l'emploi de témoins solides (10).

Les récipients étanches utilisés le plus fréquemment pour les irradiations sont en aluminium raffiné et ont un volume de l'ordre de 30 ml.

Bien que le volume de ce type de récipient puisse être considéré comme juste suffisant lorsqu'il s'agit en particulier d'analyser des échantillons de faible densité (corps organiques par exemple), il est difficile d'envisager d'en augmenter nettement les dimensions, car cela imposerait alors des corrections de flux à l'intérieur de ces tubes.

En effet, des mesures faites sur un réacteur modéré à OAK-RIDGE ont montré que dans une cartouche de 20 mm le flux non perturbé varie de 6 % d'un bord à l'autre (11).

CHINIGLIA a rapporté une courte description des méthodes employées à Sallugia (Italie), pour la préparation de standard dans l'analyse par activation neutronique (12).

Irradiations courtes (jusqu'à quelques heures).

Dans ce cas, les standards sont constitués par des disques de papier pour chromatographie d'un diamètre de 12 mm, sur lesquels on fait évaporer à douce chaleur une solution contenant l'élément qu'il s'agit de doser, dont la quantité totale déposée est à peu près de l'ordre de grandeur prévu pour l'échantillon à analyser. On mesure le volume de la solution à concentration connue à l'aide d'une pipette à piston à commande micrométrique qui peut mesurer des gouttes à $2\ 10^{-4}$ cm^3 près. On recouvre les disques de papier avec une solution de polystyrène que l'on fait évaporer et s'il y a possibilité de contamination, on les introduit dans une petite enveloppe en polyéthylène mince soudée. La précision et la reproductibilité de la méthode sont supérieures à 1 %. On élimine ainsi les effets "self shielding" et de dépression du flux neutronique, et l'on peut effectuer la mesure dans les mêmes conditions par rapport aux échantillons qu'on analyse, puisque l'activité mesurée est du même ordre de grandeur. On a aussi évalué la proporrion d'impuretés dans le papier, elle est très petite sauf des traces de Na et Cl, de l'ordre du microgramme par centimètre carré.

Irradiations longues.

Dans ce cas, pour bon nombre d'éléments, le Centre de Recherches de Sallugia emploie des alliages préparés à partir d'aluminium raffiné, avec additions de divers éléments à une concentration de 0,1 % environ. La concentration exacte de l'alliage a été déterminée avec toute l'exactitude requise, par des moyens d'analyse chimique et aussi par activation neutronique.

Ces alliages ont l'avantage de ne pas provoquer de "self shielding", ni de dépression de flux neutronique pendant l'irradiation. L'activité après irradiation, pour l'élément qu'il s'agit de doser est souvent beaucoup plus grande que dans les échantillons à analyser, mais évidemment plus petite et plus maniable qu'avec les mêmes éléments à l'état de pureté.

Dans ce cas, l'activation des impuretés résiduelles de l'aluminium ne provoque pas d'inconvénients, et si nécessaire, on peut effectuer une séparation chimique.

II - IRRADIATION -

L'analyse par activation diffère des autres méthodes de dosage en ce sens qu'elle est basée sur les propriétés du noyau et non sur le comportement des électrons périphériques.

Quand un élément est bombardé ou irradié par des particules nucléaires produites dans un réacteur, un accélérateur ou une autre source, seuls quelques uns des atomes présents réagiront aves les particules projectiles.

Ces atomes peuvent être transformés en différents isotopes du même élément, selon la nature des particules "projectiles". Dans la plupart des cas, les isotopes produits sont radioactifs et sont appelés radioisotopes. Si on bombarde des noyaux stables avec des neutrons lents, on obtient des noyaux instables, radioactifs, ce sont les radioisotopes artificiels. Si on utilise comme projectiles des neutrons, des protons, des deutons, on obtient des radioisotopes de tous les éléments.

Donc, comme on le voit, différents types d'analyse se présentent à nous.

A - BOMBARDEMENT PAR LES NEUTRONS THERMIQUES OU NEUTRONS LENTS

C'est une méthode radiochimique. Elle est certainement la plus employée, car c'est la réaction nucléaire la plus simple et la plus probable.

En effet, la plupart des radioéléments peuvent être produits par capture radioactive des neutrons. Le noyau, excité réémet instantanément après la capture d'un neutron l'excès d'énergie sous forme de photons (réaction n, γ).

La radioactivité formée au cours du bombardement d'un élément ne peut être calculée qu'approximativement, car les facteurs intervenant lors de l'irradiation (section efficace, flux de neutrons...) ne sont pas toujours connus avec une grande exactitude. Par contre, si l'on irradie un étalon de concentration connue avec l'échantillon, ces facteurs n'ont plus besoin d'être connus.

Il est cependant très intéressant de connaître les principes qui gouvernent la radioactivité induite dans un échantillon placé dans un flux de neutrons afin de pouvoir déterminer les temps d'irradiation et la sensibilité que l'on peut espérer.

Lors de l'irradiation, la concentration du radioélément augmente jusqu'à ce que son taux de formation soit égal à son taux de désintégration.

1) Le taux de formation est proportionnel au produit ($f.\sigma.N$) dans lequel

f = flux de neutrons ($n.\ cm^{-2}s^{-1}$)
σ = section efficace d'activation (cm^2)
N = nombre de noyaux de l'élément soumis à l'irradiation.

2) Le taux de désintégration est égal à λN^x dans lequel:

λ = constante de désintégration
N^x = nombre de noyaux radioactifs présents

3) Le taux de croissance total est alors:

$$\frac{dN^x}{dt} = f\sigma N - \lambda N^+/ \qquad (1)$$

En intégrant cette équation par rapport au temps "t" d'irradiation, on obtient:

$$N^x = \frac{f\sigma N}{\lambda} (1 - e^{\lambda t}) \qquad (2)$$

A la fin de l'irradiation, la radioactivité At exprimée en nombre de désintégrations par seconde des N^x atomes instables est N d'où:

$$At = N^x = f\sigma N (1 - e^{-\lambda t}) - \qquad (3)$$

Le terme entre parenthèses représente le taux de croissance de la radioactivité. Il tend vers 1 lorsque le temps d'irradiation tend vers l'infini.

$$A_t \longrightarrow A\infty = f\sigma N \qquad (4)$$

Cette équation représente la radioactivité maximum qu'il est possible d'atteindre. En tenant compte de la masse de l'élément irradié et de sa masse atomique, l'équation (3) devient:

$$A_t = \frac{0,602 \times P \times A\sigma f}{M} (1 - e^{\frac{-0,693}{T} t}) \qquad (5)$$

dans laquelle:

A_t = désintégration par seconde.
P = masse de l'élément irradié
A = abondance isotopique
M = masse atomique
σ = section efficace d'activation exprimée en barns (1 barn = $10^{-24} cm^2$)
f = flux en $n/cm^2 s^{-1}$
t = temps d'irradiation
T = période du radioélément formé.

Dès la fin de l'irradiation, la radioactivité décroît, avec la période du radioélément formé, suivant la loi:

$$A_t' = A_t^{-t'} \qquad (6)$$

avec: A_t' = radioactivité restant au bout du temps t'

t' = temps écoulé entre la fin de l'irradiation et le moment de la mesure.

La combinaison des équations (5) et (6) conduit à:

$$A_{t'} = \frac{0,602\ P\ A\ f}{M} (1-e^{\frac{-0,693\ t}{T}}) (e^{\frac{-0,693\ t'}{T}}) \quad (7)$$

La mesure de $A_{t'}$ permet ainsi de déterminer P si l'on connait tous les autres facteurs.

B - BOMBARDEMENT PAR DES PARTICULES CHARGEES -

Les calculs relatifs au bombardement par les particules chargées ne diffèrent pas énormément de l'équation (7). Il est important de noter que le noyau cible possédant une charge positive, agissant comme barrière de potentiel, ne subit pas de réaction nucléaire avec des particules chargées d'énergie inférieure à un certain seuil. Etant donné que ce seuil augmente avec le numéro atomique du noyau de la cible, l'analyse par activation par particules chargées est surtout intéressante pour le dosage des éléments légers.

Pour la détection d'éléments à l'état de trace en routine, comme c'est souvent le cas en chimie biologique ou industrielle, cette méthode n'est guère utilisable actuellement. En effet l'irradiation d'un seul échantillon nécessite l'immobilisation d'un accélérateur de particules pendant un temps d'autant plus long que la période du radioélément formé est grande. Cependant, grâce aux progrès techniques il sera sans doute possible d'utiliser de petits accélérateurs de particules, au Laboratoire, dont le flux de neutrons sera vraisemblablement suffisant pour doser avec une bonne sensibilité des éléments légers.

Cette technique d'activation, par les particules chargées ou les photons d'énergie très élevée, peut être utilisée avec succès (13) dans le cas du bore, de l'aluminium, du sodium, du magnésium, du fluor (14).

L'oxygène peut être dosé soit par des deutons (14 bis) soit par les R X d'un bétatron (15).

Bien que la période de ^{15}O soit soixante fois plus petite environ que celle de ^{18}F (118 secondes et 112 minutes), la seconde méthode est préférable étant donné la rareté isotopique de ^{17}O et le faible pouvoir pénétrant des deutons relativement aux photons du bêtatron. Le seuil de la réaction nucléaire de formation de ^{15}O est 15,5 MeV.

On peut aussi doser ^{18}O dans les composés chimiques par irradiation de la substance à analyser placée sur des feuilles de platine (16), au moyen de protons de 4 MeV.

L'activation au bêtatron est applicable aussi au dosage de l'azote (forma-

tion de ^{13}N, seuil = 10,55 MeV) et du carbone (formation de ^{11}C, seuil = 18,77 MeV). Ces deux éléments peuvent être aussi activés par des ions accélérés. L'azote est dosé (17) soit par ^{11}C produit sous l'action des protons accélérés, soit par ^{15}O qui se forme (18) dans le processus nucléaire:

$$14\ N\ (d,\ n,)\ ^{15}O$$

La limite de sensibilité est évaluée dans le dernier cas à un microgramme. Le carbone a été déterminé dans le fer soit par la réaction (p, n) (19), soit par (d, n) (20) avec formation de ^{13}N. On choisit des conditions dans lesquelles le fer est peu activé et on peut alors doser 0,05 p. 100 de carbone. L'autoradiographie permet d'examiner de plus, la répartition spatiale de celui-ci dans l'échantillon. Par réduction du radio-azote en ammoniaque et séparation chimique, la sensibilité du dosage atteint 10^{-4} p. 100 (21).

Des traces de phosphore dans le papier ont été détectées (22) par irradiation avec des deutons et mesure de ^{32}p:

$$^{31}p\ (d,\ p)\ ^{32}p$$

Des traces de cuivre dans l'argent sont dosées (23) par activation aux rayons α :

$$^{63}Cu\ (\alpha,\ n)\ ^{66}Ga$$

et séparation chimique du radiogallium.

C - REACTIONS NUCLEAIRES PARASITES -

A côté de la réaction (n, γ) qui est l'éventualité la plus probable au cours d'une irradiation par les neutrons thermiques, un certain nombre d'autres réactions à partir de neutrons rapides toujours présents en faible quantité, peuvent conduire à la formation d'un élément différent de celui que l'on veut justement doser.

Soit zX^m le corps que l'on veut obtenir, les réactions nucléaires possibles à partir de neutrons rapides pour aboutir à cet élément sont les suivantes:

$$z+1\ X^M\ (n,\ p)\ z\ X^M$$

$$z+2\ X^M\ (n, \alpha)\ z\ X^M$$

$$z\ X^M + ^1\ (n,\ 2n,)\ zX^M$$

Les sections efficaces conduisant à ces trois réactions sont généralement très faibles et il est possible dans certains cas de les négliger. Cependant un exemple montrera qu'il faut toujours avoir à l'esprit ces interférences possibles.

Lorsque l'on veut doser le manganèse dans les hématies, la réaction utilisée est la suivante:

$$Mn^{55} (n, \gamma) Mn^{56}$$

Le fer également présent en grande quantité donne la réaction $Fe^{56}(n,p) Mn^{56}$. Malgré la faible section efficace de cette transformation, le manganèse produit à partir du fer peut représenter jusqu'à 20 % de celui produit par réaction (n, γ) (24).

III - TRAITEMENT CHIMIQUE DE L'ECHANTILLON -

L'analyse par activation requiert pour les applications à la micro-analyse, de nombreuses réparations chimiques, parce que de nombreux radio-éléments ayant des activités entre 1/1000 μc et 1 μ c sont formés dans l'échantillon par l'irradiation.

Les techniques de traitement font généralement appel aux procédés classiques de l'analyse qualitative, mais elles devront être adaptées à la période de l'élément à doser et au mode de mesure utilisé.

Le traitement chimique rapide est généralement de règle. Il devra conduire à un produit d'extrême pureté, lorsque la mesure sera faite par comptage β . La pureté ne pourra être que partielle lorsque la spectrométrie γ est utilisée.

Particulièrement dans les milieux biologiques, la présence de grosses quantités de chlore et de sodium oblige à pratiquer un traitement chimique de l'échantillon. SPENCER et Coll. (7) ont montré que le spectre γ d'un échantillon de sang irradié ne permet de mettre en évidence que le sodium, dont la radioactivité induite est plusieurs milliers de fois supérieure à celle des oligo-éléments. Il est cependant possible lorsque la période de l'élément à doser est beaucoup plus longue que celle du sodium de faire la mesure directement après avoir laissé décroître la radioactivité parasite. Dans certains cas, il est peut être avantageux de pratiquer la séparation chimique avant l'irradiation. MADDOCK, MEINKE (25), BOWEN (24) ont décrit de nombreuses méthodes de séparation applicables au dosage d'éléments de période courte. La possibilité d'ajouter un entraîneur permettant de faciliter les manipulations et de mesurer les pertes occasionnées par les purifications simplifie le travail de l'analyste. L'extraction par les solvants préconisée par MORRISSON (26) constitue une méthode rapide et élégante qui permet, lorsqu'elle est associée à une mesure spectrométrique de la radioactivité de doser simultanément plusieurs corps.

Plusieurs schémas de séparation ont donc été publiés permettant de doser entre une dizaine et une trentaine d'éléments, sans compter les lanthanides (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

Les caractéristiques recherchées pour les séparations en microanalyse sont les suivantes:

1) Posséder des rendements très élevés pour éviter de refaire plusieurs fois la même séparation.

2) Etre très sélectives, pour obtenir des radioéléments purs, permettant d'atteindre les très grandes sensibilités de dosage que possède l'analyse par activation.

3) Etre simples pour pouvoir conduire à semi-automatisme et présenter un minimum de risques de contamination pour l'opérateur.

4) Permettre une normalisation en poids d'impuretés et en poids de matrice.

5) Etre utilisables pour les radioéléments de période supérieure à 2 heures.

6) Etre utilisables en routine par des personnes que l'on puisse rapidement mettre au courant de la technique.

Nous n'avons pas la prétention de parler ici de toutes les méthodes de séparation chimiques des divers éléments, mais plutôt de donner les grandes lignes des méthodes modernes de séparation de manière à résumer les différentes possibilités qui s'offrent à l'expérimentateur.

Nous passerons systématiquement en revue les méthodes que nous avons classées de la manière suivante:

I) Les méthodes de précipitation.

II) Les schémas généraux

III) Les méthodes d'extraction par solvant

IV) Les échanges d'ions sur résine

V) Les méthodes de séparation très rapides.

Nous avons d'ailleurs adopté l'excellent article de S. MAY (35) pour aborder ce problème.

I - Les méthodes de précipitation.

La séparation par précipitation est une méthode classique d'analyse chimique. De nombreux facteurs physicochimiques interviennent cependant lorsque des substances radioactives sont en jeu:

- type et excès d'agent précipitant utilisé.
- température
- concentration
- vitesse de précipitation

Dans la plupart des cas, et particulièrement à l'échelle traceur, la concentration en solution avant précipitation est trop faible pour permettre cette précipitation. Il est donc indispensable d'ajouter un entraîneur (quelques milligrammes) qui peut être précipité de la solution en entraînant les traces du radioélément de même nature chimique. Deux possibilités d'ailleurs:

Entraîneur isotopique - On ajoute à la substance active un sel contenant l'élément à entraîner et un composé insoluble, caractéristique, est finalement précipité.

Entraîneur non isotopique - Ceux-ci sont souvent utilisés pour séparer des substances de haute activité spécifique. Plusieurs types d'entraînement non isotopiques peuvent être distingués: remplacement isomorphe, formation de cristaux mixtes anormaux, adsorption de surface ou interne (36).

De plus, on doit considérer le solubilité et par suite le rendement, la sélectivité, la facilité de manipulation, de purification, de transformation, sous la forme chimique finale, ainsi que la toxicité et le coût des réactifs.

En général, les substances insolubles qui forment les précipités gélatineux ou finement divisés jouent le rôle d'entraîneur par adsorption de surface. Malheureusement leur sélectivité est généralement faible.

L'utilité des complexons est incontestable et l'on se sert couramment de réactifs qui forment des composés insolubles avec des métaux cationiques.

Le tableau (A) emprunté à MAY (35) montre l'ordre de chelation de quelques métaux communs à différents pH par ordre de force de complexe décroissante (37).

TABLEAU (A)

pH ⟶ 4	4 ⟶ 6,5	6,5 ⟶ 8,65	8,65 ⟶ 11
Cr	Ni	Ni	Co
Cu	Cu	Co	Ni
Ni	Co	Cu	Cu
Pb	Zn-Cd	Zn-Cd	Zn-Cd
Co	Ca	Ca	Ca
		Mg	Mg
		Sr	Sr
		Ba	Ba

D'après MAYS (35)

II - Schémas généraux.

Les méthodes d'analyse classique sont encore très utilisées et la méthode à l'hydrogène sulfuré rend de grands services. Cette méthode, rappelons-le, divise les éléments en sept groupes (Tableau B).

A partir de cette méthode classique, différents schémas de séparation ont été adaptés selon le temps d'irradiation de l'échantillon. Ils correspondent à des éléments de période nettement différenciés (38).

On peut signaler également les études de ALBERT et GAITTET (39, 40), Les travaux de séparation radiochimiques répertoriés par CORYELL (41) pour les produits de fission indiquent des méthodes de décontamination très poussées pour certains éléments.

Des études réalisées chez TRACERLAB aux U.S.A. ont permis de développer, à la place d'un schéma unique qui représente un travail assez long et compliqué, différents schémas qui conduisent à des procédés plus courts.

III - Méthode d'extraction par les solvants.

La plupart des sels métalliques sont des électrolytes forts qui sont relativement insolubles dans les solvants organiques et solubles dans l'eau à cause de son pouvoir de solvater des ions, et de sa haute constante diélectrique. Puisqu'il est en général nécessaire de transformer l'ion métallique hydraté en un complexe non chargé pour l'extraire par un solvant organique, il est logique de classer les systèmes d'extraction sur la base de la nature du complexe métallique extractible. On peut ainsi distinguer deux grandes catégories de complexes d'association ionique.

Dans le premier cas on groupe: dithizone, β dicétones, dithiocarbamates, quinolinol, cupferron (42, 43).

Dans le second cas, on trouve: acides alkylphosphoriques, les oxydes de triakylphosphine, les chelates cationiques, les nitrates, les aminés à grosse masse moléculaire, les thiocyanates, les halogènures, etc... (42, 43).

IV - Séparation par résines échangeuses d'ions (44, 45, 46, 47).

L'association des indicateurs radioactifs avec les méthodes chromatographiques a rendu de grands services à la chimie moderne. L'efficacité des méthodes chromatographiques s'est accentuée lorsqu'on a adjoint l'élution par formation de complexes à l'utilisation des résines synthétiques.

Dans la technique d'élution, lorsque la solution contenant les ions est passée à travers la colonne, les ions migrent vers le bas de la colonne avec une vitesse dépendant de leur affinité d'échange.

TABLEAU (B) (D'après MAY (35)

1° Groupe	2° Groupe	3° Groupe	4° Groupe	5° Groupe	6° Groupe	7° Groupe
Elts ↓ par HCl	Elts ↓ par SH_2 en milieu acide et soluble dans $S(NH^4)_2$	Elts ↓ par SH_2 en milieu acide et insolubles dans $S(NH^4)_2$	Elts ↓ par NH^4OH s/s forme d'hydroxyde	Elts ↓ par $S(NH^4)_2$ en milieu alcalin	Elts ↓ sous forme de carbonates	Elts solubles caractérisés individuellement
Pb	As	Cu	Fe	Zn	Ba	K
Ag	Sn	Cd	Cr	Mn	Ca	Li
Hg I	Sb	Bi	Al	Ni	Sr	Na
	Au	Pb	Be	Co	Ra	NH^4
	Pt	Hg II	U			
	Ir	Pb	Ti			Cs
	Se	Rh	Ga		Mg	
	Te	Ru	Zn		sous forme de phosphates Ammoniaco-magnésiens	Rb
	Mo	Os	Th			
	W		Très rares			

Le premier ion qui apparaît dans l'éluant est le moins adsorbé.

Ordre de fixation des cations pour une résine possédant un groupe fonctionnel fort (type SO_3H)

(+3) - La > Ce > Pr > Nd > Pm > Sm > Eu > Gd > Tb > Dy > Y
Ho > Ez > Tm > Yb > Lu > Sc > Al

(+2) - Ba > Sr > Ca > Ni > Cu > Zn > Mg > Be > Mg > Mn > Cd

(+1) - Ag > Tl > Cs > Rb > N > Hu > K > Na > H > Li

Ordre de fixation des anions pour une résine possédant un groupe fonctionnel fort (Type ammonium quaternaire).

Citrate > sulfate > oxalate > chromate > iodure > Bi sulfate > nitrate > bromure > cyanure > Bi sulfite > nitrite > bromate > chlorure > bicarbonate > monophosphate > formiate > acétate > hydroxyde > fluorure.

Il est impossible de citer toutes les applications des échanges d'ions pour les séparations utiles dans l'analyse par activation. Le point de départ fut constitué par les travaux de Krauss - Nelson - Faris (48, 49, 50, 51, 52, 53).

On peut dire que les résines échangeuses d'ions s'adaptent bien aux préoccupations de l'analyse par activation en ce qui concerne les dosages à très grande sensibilité, tant du point de vue de l'efficacité des séparations obtenues que dans l'aptitude à être utilisées en un schéma permettant un semi-automatisme des différents fractionnements à faire.

Le schéma ci-contre (1) emprunté à Aubouin et Laverlochère (47) montre la séparation d'un certain nombre de cations par élution au moyen d'un gradient d'HCl d'une colonne de Dowex 1 X 10.

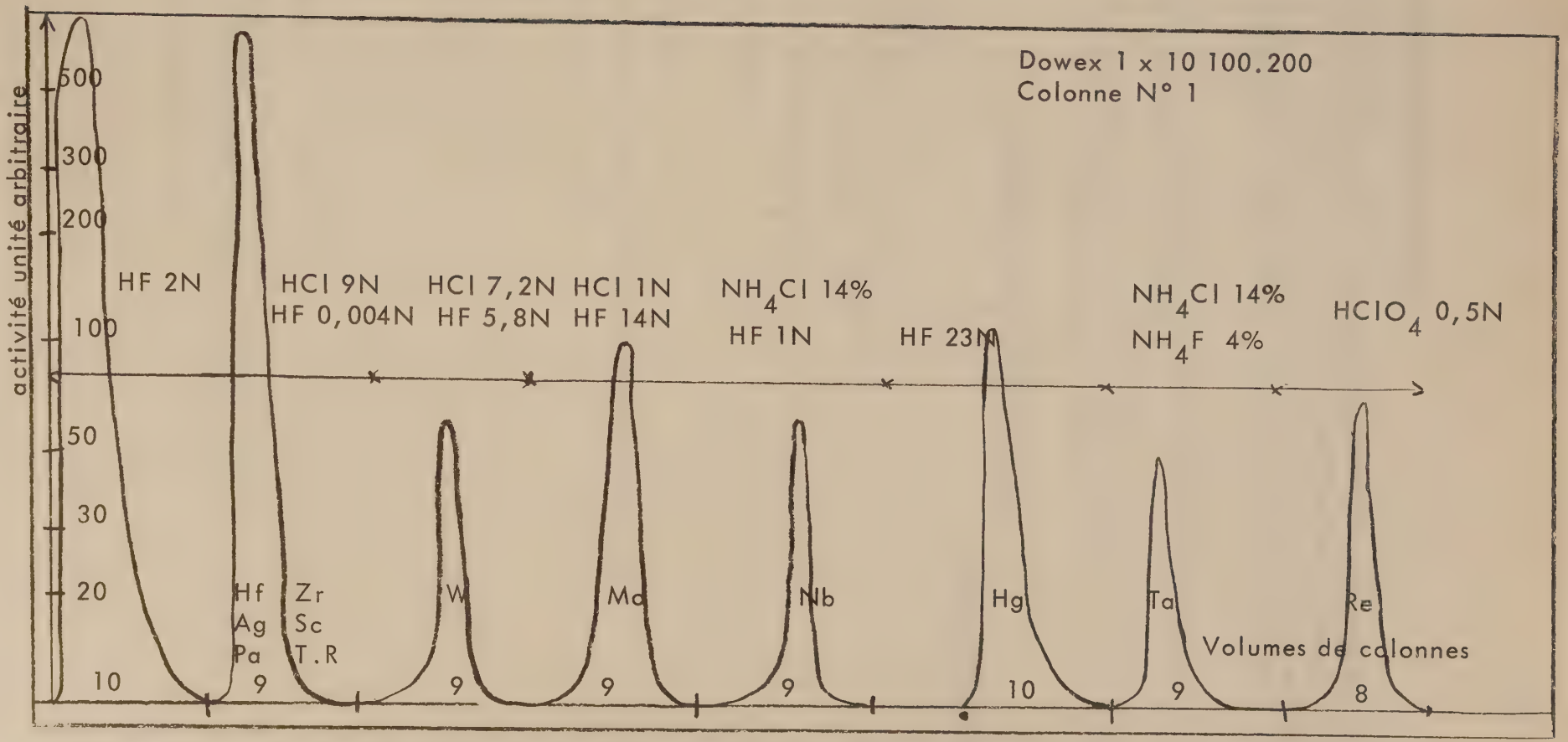

Schéma de séparation par les résines d'après AUBOUIN et LAVERLOCHERE (47) Figure 2

V - Les méthodes d'analyse rapide.

Le temps nécessaire pour effectuer une séparation chimique est un facteur très important dans l'analyse par activation qui utilise les courtes périodes des radioisotopes dans la caractérisation chimique nucléaire. Il est essentiel que le temps nécessaire pour ces séparations ne soit pas plus long que 3 ou 4 périodes de l'isotope à étudier.

En utilisant certaines données, il est possible d'estimer en gros le temps nécessaire pour les séparations chimiques.

Nous référant à MAY (35) on peut considérer les temps suivants pour un certain nombre de manipulations courantes. (Tableau C)

TABLEAU C d'APRES MAY (35)

	Temps en minutes
- Fusion par Na_2O_2	1,5
- Dissolution dans H_2O (cendres biologiques)	0,5
(Roches)	5
- Dissolution dans mélange Na_2O_2	1,5
-Extraction par solvant	2
Réextraction	2
- Lavage de l'extrait	2
- Elimination du solvant de la solution aqueuse par ébullition	3
- Précipitation rapide	1
- Neutralisation	1
- Ajustage pH	0,3
- Oxydation - Réduction	0,5
- Dilution	0,3
-Evaporation	1 (5ml)
- Filtration 150 ml (parosité)	1 à 2,5
- Echanges d'Ions 5 à 15 ml	10
15 à 30 ml	20
- Séchage (alcool-acétone-air)	0,5
- Montage	0,50

IV - METHODES DE MESURE -

La caractérisation et l'évaluation quantitative des éléments recherchés au cours des analyses par activation se fait essentiellement au moyen de 3 critères: la période, la composition énergétique, et l'intensité des rayonnements émis. Viennent ensuite, les séparations chimiques et l'utilisation d'étalons, d'une part à cause de l'incertitude sur la valeur des paramètres d'irradiations, d'autre part à cause des interférences dues aux autres éléments. La recherche de la période est parfois suffisante pour les périodes moyennes et dans les cas simples en particulier, si elle est effectuée dans des conditions qui favorisent l'élément recherché vis-à-vis des autres corps radioactifs. Elle a trouvé un développement important dans le cas des périodes très courtes (54).

La recherche de la composition énergétique du rayonnement est essentiellement basée sur la spectrométrie γ . La spectrométrie β n'a pas été exploitée en analyse par activation. Ceci tient sans doute au fait qu'un échantillon actif restitue toujours des rayons γ caractéristiques des éléments recherchés absolument inaltérés, tandis que le spectre β est déformé au départ et nécessite des précautions particulières qui n'en rendent toujours pas possible l'utilisation pratique. L'analyse par activation est donc largement tributaire de la spectrométrie γ . Les techniques anciennes n'ont guère évolué si l'on exclue l'utilisation de plus en plus fréquente des sélecteurs multicanaux. Et l'on a plutôt renforcé la technique en systématisant les séparations chimiques qui améliorent considérablement la sensibilité, la certitude et la capacité de l'analyse par activation (55).

Actuellement les méthodes d'analyse par activation évoluent et l'on peut dire que l'on cherche en particulier à améliorer la sensibilité, la facilité d'interprétation qualitative et quantitative des spectres γ , la rapidité de réponse et la suppression des interférences entre éléments radioactifs.

Des efforts ont donc été faits en spectrométrie γ dans le sens d'un meilleur pouvoir de résolution d'une plus haute efficacité, de la suppression du Compton, de l'utilisation des multicanaux et de la programmation automatique.

La spectrométrie β a été proposée pour parfaire certaines analyses.

Enfin, le domaine des raies X caractéristiques (entre 0 et 100 KeV) peut constituer un appoint très important pour la déterminéation quantitative de certains éléments et la détermination du numéro atomique. Ceci grâce au développement de l'emploi des compteurs proportionnels.

Nous passerons rapidement en revue les différentes techniques proposées.

1° - La recherche des spectres γ purs. (C'est-à-dire uniquement constitués des pics photoélectriques) s'est orientée vers la soustraction automatique des effets Compton, la correction après enregistrement et l'absorption totale des rayons γ .

Parmi les spectromètres "anti-compton" nous citerons le spectromètre à soustraction de Compton décrit par PIERSON (56). Sa source radioactive est placée entre 2 têtes à scintillation dont l'une est munie d'un cristal d'INa (Tl) et l'autre d'un cristal d'anthracène, et ses dimensions sont choisies en fonction de la géométrie et des dimensions du cristal d'iodure, de façon telle que le rayonnement γ crée à peu près les mêmes effets Compton dans les 2 cristaux. Ce spectromètre a depuis été adapté à un "multicanaux à mémoire magnétique" par THOMAS (57). HOSTE a établi expérimentalement (58) que le pouvoir de résolution d'un spectromètre à un canal type PIERSON n'est pas détérioré, que la dérive est inférieure à 1 % en 30 jours, que la hauteur des pics enregistrés est directement proportionnelle à l'activité jusqu'à 2.10^6 coups/minute.

Un spectromètre analogue (59) mis au point par JULLIOT est actuellement fabriqué en France, et peut fonctionner soit en spectromètre normal à un canal, soit en "anti Compton PIERSON". AITKEN (60) a pu avec ce type d'appareil doser en particulier le cuivre, l'argent et l'or de vieilles pièces de monnaie avec une sensibilité de 1 et 10 ppm.

Le système PIERSON élimine 90 % environ du Compton.

L'élimination automatique des impulsions dues aux effets Compton peut se faire également par anticoïncidence (61). Elle consiste à détecter les photons qui ne sont pas totalement absorbés par le cristal d'INa au moyen d'un second scintillateur vu par un ou plusieurs tubes photo-multiplicateurs montés en anti-coïncidence sur la tête de mesure. BELL (62) RABOY et TRAIL (63) HOFSTADTER (64) BAIR (65).

L'emploi des gros cristaux se développe rapidement.

Les rayons γ diffusés par l'effet Compton dans le cristal sont en grande partie réabsorbés et restituent au cristal la même énergie totale que la détection des effets photo-électriques. Les pics d'énergie totale deviennent prédominants vis-à-vis du fond continu provenant des effets Compton. On obtient ainsi à la fois un meilleur rendement de détection et une contribution moins élevée des pics de haute énergie à l'emplacement des énergies plus faibles.

Si l'on cherche à augmenter démesurément le diamètre des cristaux on obtient des pouvoirs de résolution de moins en moins bons (MANAGHAN et CROUTHAMEL, 66); de plus on observe diverses anomalies et on se heurte à des problèmes d'optique.

On utilise également des ensembles dits "intégral lines" qui permettent de gagner 1 % sur le pouvoir de résolution.

Les spectres publiés par CROUTHAMEL (66) montrent qu'avec un cristal 4" x 4" on obtient de très beaux spectres. La publication de ce catalogue de spectres ainsi que celui de HEATH (67) montre bien que l'emploi de cristaux de taille moyenne se développe très rapidement.

Rappelons que les cristaux creux sont toujours souhaitables en particulier lorsque l'on désire avoir une grande sensibilité. Cependant une reproductibilité géométrique rigoureuse est un peu plus difficile, à respecter qu'en utilisant un porte source extérieur. Par ailleurs, la détection simultanée de plusieurs γ en cascade complique le plus souvent le spectre dans les déterminations quantitatives. Enfin, le pouvoir de résolution est plus mauvais qu'avec un cristal plein (de 2 % environ).

Le cristal creux utilisé classiquement est 1"3/4 x 2", mais certains auteurs (BELL) ont utilisé de très gros cristaux creux dans des arrangements dits "spectromètres à absorption totale".

Toujours au point de vue de l'obtention de spectres γ aussi purs que possible MARTINELLI (54) s'étonne de voir que l'emploi des collimateurs n'ait pas été plus souvent signalé.

Puisqu'aucun système n'est parfait et que la forme du spectre des impulsions délivrées par le cristal ne dépend strictement que de la géométrie et de l'énergie des photons incidents, des efforts considérables ont été faits pour corriger le spectre faux obtenu en vue de ne laisser subsister que les pics photo-électriques.

En effet, on peut dresser des tables donnant, pour une position donnée du pic photo-électrique et pour une certaine géométrie, la répartition spectrale qui correspond aux photons incomplètement absorbés dans le cristal (MAEDER) (68) CROUTHAMEL (66). KUYKENDALL utilise un appareillage qui restitue automatiquement les pics photo-électriques, et permettant de passer, non moins automatiquement à la détermination quantitative de la teneur des isotopes recherchés (69).

2° - Les méthodes spectrométriques basées sur la détection en coïncidence de 2 ou plusieurs radiations nucléaires ont également donné lieu à de nombreuses réalisations.

En ce qui concerne les coïncidences γ - γ citons le système à sélection d'énergie avec post-coïncidence (LJUNGGREN) (70).

D'autres systèmes très répandus sont basés sur la méthode somme-coïncidence (HOOGENBOOM) (71). Cette méthode est basée sur le fait que l'énergie totale mise en jeu dans les diverses cascades qui ramènent d'un niveau énergétique donné à l'état fondamental du même noyau est toujours constante.

CHINAGLIA emploie la méthode des coïncidences $\gamma - \gamma$ dans le cas de radio-éléments émetteurs β^+ comme le cuivre 64 (72).

L'utilisation des techniques de coïncidence $\beta - \gamma$ (LJUNGGREN) (70) se trouve limitée aux cas où le rayonnement β du nucléide que l'on désire mesurer possède une énergie maximum supérieure à celles des autres nucléides actifs du même échantillon. BORG (73) a utilisé cette méthode pour déterminer la teneur en manganèse des tissus en présence de sodium.

3° - La spectrométrie β n'est pratiquement pas utilisée en analyse par activation. Cependant, GARDNER et MEINKE (74) indiquent qu'elle peut être utile pour doser les émetteurs purs tels que le S 35 et P 32.

Il faut reconnaître que les spectromètres magnétiques présentent de nombreux inconvénients et en particulier, celui d'être trop coûteux.

GARDNER et MEINKE ont dessiné plusieurs plastics scintillants prévus pour des énergies maximum de 1,5 - 2,2 et 3,6 MeV.

Ces techniques ont toutefois un champ d'action très limité.

4° - Les comptages par contre sont souvent utilisés, au même titre que les comptages γ sans sélection d'énergie lorsque l'on peut se contenter d'effectuer une mesure globale de l'activité d'un échantillon. Ils sont valables, dans les cas simples, en particulier, pour vérifier sans ambigüité la nature et la teneur d'isotopes déjà isolés. C'est ainsi qu'ils interviennent couramment après les séparations chimiques. L'appareillage est robuste et le rendement de détection excellent. On a cependant plus de risques d'erreurs dûs à l'auto-absorption du rayonnement dans la source elle même, et la préparation de l'échantillon en vue de la mesure demande des précautions particulières. Le compteur de Geiger a un bruit de fond très faible, ce qui le rend très intéressant pour la recherche de traces, et son palier permet d'avoir des mesures assez reproductibles. Le temps mort élevé en limite cependant l'emploi.

Les comptages γ effectués en comptant toutes les impulsions émises par un compteur à scintillation peuvent servir à suivre une décroissance.

5° - La spectrométrie des rayons X, d'énergie comprise entre 3 et 100 KeV, c'est-à-dire dans le domaine des raies caractéristiques des éléments peut être intéressante pour identifier certaines isotopes et même pour en faire un dosage. On dispose actuellement de compteurs proportionnels très robustes et de durée de vie satisfaisante. Munis d'un pré-amplificateur, ils peuvent prendre la place

des compteurs à scintillation dans les ensembles de spectrométrie γ . Leur emploi se révèle intéressant principalement au dessous de 60 KeV, de plus leur pouvoir de résolution est 3 fois meilleur que celui d'INa (Tl).

6° - La mesure des périodes courtes pose des problèmes particuliers. Elle oblige dans la plupart des cas à utiliser des ensembles de comptage automatiques ou semi-automatiques. Les systèmes couramment utilisés sont:

- soit constitués de deux compteurs du type cloche qui arrivent sur deux échelles de comptage avec arrêt et remise en route automatique et enregistrement.
- soit constitués de deux compteurs à scintillation fonctionnant sur le même appareillage que les compteurs mais munis au besoin d'écrans disposés entre source et détecteur. Car un étalon contenant une quantité connue de l'isotope recherché est, dans la plupart des cas compté simultanément.

7° - Les comptages à bas bruit de fond permettant de repousser très loin la limite de détection de certaines activités. Ils sont particulièrement intéressants pour la recherche des traces lorsque des séparations chimiques ont permis d'isoler les éléments gênants.

Les comptages à bas bruit de fond sont les plus utilisés. Le compteur, type cloche, est entouré d'une couronne de compteurs montés en anticoïncidence et d'un blindage en acier (GUSTAFSON) (75).

8° - Disons enfin quelques mots sur les multicanaux dont l'usage est maintenant répandu. Actuellement des appareils transistoriés à 200 et 400 canaux ou à 100 canaux à lampes permettent de stocker plusieurs spectres. Il est possible de soustraire un bruit de fond ou de décompter un étalon.

On arrive à disposer d'appareils dont la dérivée est très faible et qui permettent de travailler très vite.

V - SENSIBILITE DE LA METHODE -

L'étude des différents paramètres de l'équation (7) établie précédemment, permet de calculer la sensibilité avec laquelle un élément peut être détecté.

1 - Influence du poids de l'échantillon.

Ce facteur ne peut jouer que très faiblement, car même si on peut disposer d'un échantillon important la capacité des canaux à irradiation est limitée. L'éventualité d'une non homogénéité du flux de neutrons ou d'une absorption de neutrons par la cible fait qu'il est préférable pour obtenir la meilleure précision possible de n'irradier que de petits échantillons.

2 - Influence du flux de neutrons.

Il s'agit ici du facteur le plus important. La construction de réacteurs nucléaires à haut flux de neutrons est un des atouts principaux du développement de l'analyse par activation. A titre d'exemple, voici un tableau (D) succint des différents flux de neutrons qu'il est possible d'utiliser en France pour l'analyse par activation (76).

TABLEAU D D'après COMAR (76)

Réacteur	Emplacement des canaux	Flux $^{n}/cm^{2}/sec.$
El 3 Saclay	Graphite	1 à 6.10^{12}
	eau lourde	1 à 3.10^{13}
P2 Saclay	eau lourde	2.10
Melusine Grenoble	eau	2.10^{13} (Neutrons rapides)

Pour donner une idée des sensibilités atteintes avec de tels flux, nous donnons ci-dessous (Tableau E) quelques données comparatives extraites d'un tableau de MEINKE (77) montrant la supériorité de l'analyse par activation sur les méthodes classiques dans le cas de quelques éléments d'intérêt biologique.

La sensibilité pour analyse par activation a été calculée pour un flux de 1.10^{13} $n/cm^{2}/sec.$ sans tenir compte du temps nécessaire pour faire la séparation chimique.

MEINKE (77) précise que les valeurs peuvent être améliorées assez considérablement en fonction des méthodes de mesure utilisées.

TABLEAU E (D'après MEINKE)

Z	Elément	Activation $f = 1.10^{13}$ $n = cm^{-2}s^{-1}$	Photomètre de flamme	Réaction colorée	Ampérométrie
11	Na	0,00035	0,002		
13	Al	0,00005	20	0,02	300
14	Si	0,05	0,1		
15	P	0,001		0,01	15
17	Cl	0,0015		0,04	10
19	K	0,004	0,01		100
23	V	0,00005	2	0,2	3
24	Cr	0,01	1	0,02	3
25	Mn	0,00003	0,1	0,001	0,0003
27	Co	0,001	10	0,025	100
28	Ni	0,0015	10	0,04	0,5
29	Cu	0,00035	0,1	0,03	10
30	Zn	0,002	2000	0,016	10
33	As	0,0001		0,1	0,4
35	Br	0,00015			200
47	Ag	0,0055	0,5	0,1	0,1
48	Cd	0,0025	20	0,01	5
53	I	0,0001			1
56	Ba	0,0025	3		25
79	Au	0,00015	200	0,1	
80	Hg	0,0065	100	0,08	

JENKINS et SMALES (78) ont choisi comme limite de la sensibilité la masse de l'élément qui, dans les conditions de la technique employée, donne un moment de la mesure de la radioactivité 100 désintégrations par minute pour des émetteurs β d'énergie inférieure à 0,2 MeV et 1000 photons par minute pour des émetteurs γ . En tenant compte du rendement des compteurs, et de la géométrie de comptage ces données conduisent à enregistrer effectivement un nombre d'impulsions doublant, le mouvement propre des compteurs.

Les sensibilités calculées par JENKINS et SMALES conduisent, pour de nombreux éléments à des résultats voisins de ceux fournis par MEINKE.

Influence de la Section Efficace.

La section efficace correspond à la probabilité que possède une particule de provoquer une réaction nucléaire. Dans le cas des neutrons conduisant à une réaction (n, γ) la section efficace varie en raison inverse de la vitesse des neutrons. Elle est généralement maximum pour les neutrons thermiques, dont la vitesse cinétique moyenne est de 2 200 m/s correspondant à une énergie de 0,025 eV (BORG, 79).

Le phénomène de ralentissement des neutrons par l'eau lourde ou le graphite dans un réacteur nucléaire est statistique et si le flux est très important dans la zone thermique, il existe cependant une fraction non négligeable de neutrons d'énergie plus élevée dits en résonance dont le spectre correspond au spectre de fission de l'uranium. Il se trouve que les neutrons de résonance d'énergie bien déterminée, la loi $\frac{1}{v}$ n'est plus suivie et la section efficace d'un élément peut devenir très grande.

Influence du temps d'irradiation et du temps écoulé avant la mesure de la radioactivité.

L'irradiation à saturation de l'élément à doser conduisant à la sensibilité maximum n'est réalisée que pour des temps infiniment longs.

Cependant celle-ci est pratiquement atteinte pour une durée d'irradiation égale à 10 fois la période du radioélément formé. Plus l'élément aura une période courte, plus la durée d'irradiation pour obtenir une bonne sensibilité sera faible. Donc, en principe, les plus grandes sensibilités sont atteintes pour des radioéléments de courte période, s'il est possible de les mesurer dès la fin de l'irradiation.

Mais la nécessité d'un traitement chimique, la distance entre le réacteur et le laboratoire de mesure, limite souvent l'utilisation des isotopes à vie très courte. Le tableau (F) donne une idée du facteur de saturation calculé en fonction du temps d'irradiation et de la période du radioélément formé T.

$$S = (1 - e^{-\lambda t})$$

TABLEAU F (D'après COMAR et Coll., 76)

$\frac{t}{T}$	0,01	0,1	0,2	0,5	1	2	4	7	10
S	0,007	0,07	0,13	0,29	0,50	0,75	0,937	0,99	0,999

VI - PRECISION DE LA METHODE - CAUSE D'ERREUR -

La précision et la reproductibilité des résultats obtenus par analyse par activation ont été peu étudiés jusqu'à présent. Le centre d'intérêt était surtout orienté vers la recherche des plus grandes sensibilités possibles et rares sont les articles décrivant une méthode de dosage accompagnée d'une étude statistique des résultats (80). Les méthodes de l'analyse par activation sont à présent suffisamment développées et accessibles à de nombreux laboratoires pour être utilisées en routine. Particulièrement, en biologie, l'étude du métabolisme d'un oligo-élément nécessite souvent de très nombreux dosages et il est indispensable même lorsque l'élément est à l'état de traces de connaître l'ordre de grandeur de la précision avec laquelle les résultats peuvent être obtenus.

L'erreur introduite par les contaminations des réactifs lorsque ceux-ci sont introduits après l'irradiation est négligeable. Il est cependant important d'éviter de manipuler les échantillons au moment de leur conditionnement à côté des solutions d'entraîneur ou des solutions étalons, généralement très concentrées par rapport aux échantillons.

Cependant, malgré l'utilisation d'entraîneur, lors des manipulations chimiques permettant de mesurer le rendement, des erreurs importantes peuvent être faites si l'élément ajouté n'est pas sous la même forme chimique que l'élément à doser.

Mais les causes d'erreurs principales sont de deux sortes: celles que l'on peut faire dans la mesure de la radioactivité et celles provenant de l'irradiation Nous envisagerons successivement les deux cas.

1 - Erreurs à éviter lors de la mesure de la radioactivité.

1) Erreur de mesure due au "temps mort" des compteurs = erreur de comptage. En général, elles sont de l'ordre de 150 à 300 μ s de 1 à 10 μc dans les compteurs proportionnels. On mesure le facteur de perte par la mesure de la valeur de la fonction

$$f(1) = \frac{N \text{ comptées}}{N \text{ vraies}}$$

or $Nv - Nc = Nv\,(Nc\ I)$

$$f(I) = 1 - NcI$$

Après le calcul de I on utilise la formule de connexion suivante:

$$N \text{ vraies} = Nv = \frac{Nc}{1 - NcI}$$

2) Autoabsorption du rayonnement β

Les rayons β étant absorbés partiellement dans l'échantillon, il faut donc s'assurer que l'échantillon et l'étalon sont étudiés dans les mêmes conditions et que le rapport Masse/Surface soit le même.

3) Rétrodiffusion du rayonnement

Les échantillons à comparer doivent être placés sur des supports identiques. Par exemple, une simple feuille de plomb placée sous une source de ^{32}P dont les rayons β ont une énergie de 1,7 MeV peut augmenter le nombre d'impulsions minute de 30 à 40 %.

4) Efficacité des compteurs Geiger.

Elle dépendra de la traversée de la fenêtre, autrement dit de l'épaisseur de cette fenêtre et de l'énergie des particules β. Elle sera donc fonction "de la géométrie" de l'échantillon par rapport au compteur.

5) Erreurs statistiques.

Les lois de la désintégration obéissent aux lois du hasard. On doit donc faire plusieurs mesures successives de la radioactivité d'une source contenant un isotope de longue période = N_1, N_2, N_3 etc.... dont la valeur moyenne sera N. On calcule alors la probabilité pour une seule mesure n de façon que

$$n - \Delta < N < n + \Delta$$

Le même calcul est à opérer pour "le mouvement propre", c'est-à-dire le bruit de fond du compteur. Et bien entendu, le chiffre moyen obtenu sera à déduire du chiffre moyen de comptage de l'échantillon.

- Erreurs provenant de l'Irradiation.

Elles peuvent se grouper sous 3 rubriques différentes:

1) Production d'un même isotope par des réactions différentes. Les neutrons thermiques ne produisent pratiquement que des réactions (n, γ) mais il est impossible d'obtenir un flux de neutrons thermiques ne contenant aucun neutron rapide. Les réactions (n, p) ou (n, α) limiteront la sensibilité du dosage.

Cas du Na par exemple:

$$^{23}_{11}Na \ (n, \gamma) \ ^{24}_{11}Na$$

mais les rares neutrons rapides (supérieurs à 3 MeV) donnent sur l'Al du container:

$$^{27}_{13}Al \ (n, p) \ ^{24}_{11}Na$$

2) Production de l'isotope à doser par réaction (n, γ) avec décroissance β^+. A l'exception de cas très rares, cette cause d'erreur n'est pas gênante.

3) Erreurs d'étalonnage pour les échantillons absorbant très fortement les neutrons thermiques.

Le flux à l'intérieur de l'échantillon sera beaucoup plus faible qu'en surface. On pourra préciser ce phénomène d'absorption des neutrons en calculant l'épaisseur de l'élément qui absorbe la moitié du flux de neutrons.

- Autres causes d'erreurs.

1) Irrégularité du flux et des radiations au centre du réacteur et près du réflecteur. Il faut noter aussi l'influence des "containers", même si le flux est homogène. L'échantillon et l'étalon doivent donc être placés dans des containers similaires.

2) "Self-Shielding" qui résulte d'une dépression de flux à l'intérieur de l'échantillon lui même. Cet effet s'applique à n'importe quel type de particules et dépend de la section efficace d'absorption de cette particule.

3) Préparation des étalons. Un certain nombre de précautions, comme nous l'avons déjà vu, sont nécessaires.

4) Réactions nucléaires d'interférence. Ces phénomènes peuvent se produire au cours des réactions avec les neutrons lents.

VII - LIMITES de la METHODE

Dans le tableau G sont indiquées les quantités limites de divers éléments qu'on peut déterminer par activation avec un flux de 5.10^{11} n cm^{-2} s^{-1} pendant un mois pour les radionucléides à longue période ou saturation pour ceux de vie courte. Entre parenthèse est donnée la masse isotopique de l'élément mesuré.

Elément et isotope	limite de sensibilité
Europium (152) Dysprosium (165) Indium (116)	10^{-10} - 10^{-11} g
Holmium (186) Lutëcium (177) Iridium (194) Samarium (153) Manganèse (56) Rhénium (188)	10^{-9} 10^{-10} g
Scandium (46) Arsenic (76) Iode (128) Brome (82) Cuivre (64) Gallium (72) Or (198) Lanthane (140) Palladium (108) Sodium (24) Praséodyme (142) Tantale (182)	10^{-8} - 10^{-9} g

Elément et isotope	Limite de sensibilité
Terbium (160)	
Thulium (170)	
Tungstène (187)	
Yherbium (175)	
Baryum (139)	
Cadmium (115)	
Césium (134)	
Chlore (38)	
Cobalt (60)	
Erbium (171)	
Gadolinium (159)	
Germanium (75)	
Hafnium (Celtium) (181)	10^{-7} - 10^{-8} g
Nickel (65)	
Osmium (193)	
Phosphore (32)	
Potassium (42)	
Rubidium (88)	
Sélénium (81)	
Yttrium (90)	
Zinc (69)	
Platine (197)	
Cérium (143)	
Chrome (51)	
Mercure (203)	
Molybdène (99)	

Elément et Isotope	Limite de sensibilité
Strontium (89 Tellure (127) Néodyme (147) Ruthénium (105) Argent (110) Etain (121) Zirconium (97)	10^{-6} 10^{-7} g
Bismuth (210) Calcium (45) Fer (59) Soufre (35) Silicium (31)	10^{-5} - 10^{-6} g

TABLEAU G (81)

Quelques rares éléments sont difficilement détectables par cette méthode, soit que la radioactivité induite soit trop faible, soit que la période radioactive de l'élément formé soit trop courte pour permettre une mesure. Cette difficulté peut toutefois être surmontée si le lieu d'irradiation n'est pas éloigné du Laboratoire analytique. On utilise alors, un tube pneumatique pour le transport de la cible entre la source et l'appareil de comptage et une synchronisation des deux opérations (82). Cette technique a permis de doser, par exemple, l'Hafnium à l'aide de ^{165}Hf (période = 19 s) et le fluor de ^{20}F (période = 12 s).

Environ 70 éléments sur les 92 de la classification ont fait actuellement l'objet de dosages par analyse par activation.

DEUXIEME PARTIE

Applications de l'Analyse par activation

Le terme "Oligo-Eléments" vient du grec "oligos" et signifie peu nombreux, en très faible quantité; de telles substances sont présentes dans le règne minéral, le règne végétal et le règne animal. Ce sont, soit des traces de métaux, soit de métalloïdes, des halogènes. Malgré leur concentration très faible, ces "éléments-traces" jouent un rôle très important dans l'équilibre de la nature. Ils ont une fonction biochimique ou biocatalytique bien définie.

Dans les milieux vivants, nous trouvons des éléments absolument indispensables, tels: cuivre, zinc, fer, manganèse, iode, cobalt, molybdène.

D'autres sont probablement essentiels. D'autres ont des effets encore inconnus.

Mais tous ont un rôle important et leur carence explique certains troubles du métabolisme. Ils jouent là un rôle important en agissant comme les catalyseurs d'une réaction biochimique ou en entrant en relation étroite avec d'autres biocatalyseurs: hormones, enzymes, vitamines.

FINEMAN, en 1958 (83), faisait une revue des applications de l'analyse par activation. Il disposait pour cela de 34 références. Aujourd'hui on les compte par centaines. C'est dire l'extension qu'a prise l'analyse par activation au cours de ces dernières années. FINEMAN traitait des applications de la méthode aux substances organiques, aux semi-conducteurs, aux métaux, à la géochimie, à la biochimie. Nous mentionnerons dans cet exposé les applications à la chimie industrielle et à la géochimie. Nous nous étendrons beaucoup plus sur les applications biologiques en divisant ce chapitre en biologie végétale, toxicologie, pharmacologie et biochimie pathologique.

1 - APPLICATION A LA CHIMIE INDUSTRIELLE -

Nous rappellerons pour mémoire que la première expérience d'analyse par activation appartient au domaine de la chimie industrielle, puisqu'elle fut réalisée par SEABORG et LIVINGHOOD en 1938 (84) qui dosèrent le gallium dans un échantillon de fer.

Par ailleurs cette méthode a permis de déceler 5.10^{-6} g de manganèse dans une alumine (85), 10^{-5} g de thylium dans Eb 203 spectroscopiquement pur (86), 4.10^{-6} g de sodium et 2.10^{-6} de cuivre dans un aluminium raffiné à 99,998 %, 1 à 10 - 10^{-6} g de cuivre, de manganèse, de nickel, de cobalt et d'arsenic dans un fer de très haute pureté (87), moins de 10^{-9} g d'Iridium dans un échantillon de platine "purissime" (88).

2 - APPLICATION A LA GEOCHIMIE -

La méthode d'analyse par activation a permis de déceler 10^{-5} à 10^{-6} g de rhénium dans les météorites (83). D'autre part, LOVERIDGE et ses collaborateurs (89) ont dosé le strontium dans les roches par activation de neutrons. Ils irradiaient simultanément l'échantillon à analyser et un étalon de strontium, puis comparaient leur activité bêta.

3 - APPLICATIONS BIOLOGIQUES -

A) Biologie végétale.

BOWEN (90) a dosé divers éléments par radioactivation dans la graine de tomate. Il a ainsi trouvé dans ce substrat 10^{-8} g de chlore, 10^{-9} g de brome et 10^{-10} g d'iode: 8 μ g/g de cuivre et 150 μ g/g de zinc (91); 0,01 p.p.m. de gallium et 1 à 3 p.p.m. de molybdène. Il signale, en outre, que les chiffres de gallium et de molybdène peuvent diminuer de 95 % en cas de carence en molybdène (92).

D'autre part, en ce qui concerne le cuivre, PIJCK et ses coll. signalent que la méthode de radioactivation permet d'utiliser des prises d'essai d'extraits végétaux dix fois moindres que pour les méthodes classiques (93). Cet élément a également été dosé à l'état de traces dans la cendre de latex du caoutchouc (94).

En ce qui concerne le molybdène, VAN ZANTEN et coll. (95) travaillant sur du matériel végétal, précisent que l'activation par les neutrons conduit à ^{99}Mo et ^{101}Mo. Une heure d'irradiation suffit lorsqu'on utilise ^{101}Mo. Cet élément est ensuite extrait en milieu sulfurique par le tri-n-octylamine dans le kérosène.

Le tungstène a été dosé dans les tissus végétaux (96). Par la méthode d'activation, 1 mg peut être dosé $\pm$ 10 % près. 0,5 à 150 mg/g de poids sec sont présents dans les tissus végétaux. Le tungstène s'accumule dans les organismes comme le molybdène $\left(\frac{1}{10} < \frac{W}{Mo} < \frac{1}{100}\right)$

Le vanadium et le cobalt ont été dosés dans les plantes en associant l'activation par les neutrons et la chromatographie sur papier (97). On fait une première extraction au chloroforme en présence de cupferron, puis une deuxième au tétrachlorure de carbone en présence d'acide diéthyldithiocarbamique; on chromatographie les deux extraits. Le premier renferme le vanadium, le second le cobalt. On irradie par les neutrons et on mesure ^{52}V et ^{60}Co. La radioactivité est proportionnelle à la masse déposée entre 0,4 et 1,5 γ G.

En France, le bore a été dosé dans des solutions ou dans des tissus végétaux (98) (17). L'originalité de la méthode réside dans le fait que le ^{10}B irradié par les neutrons thermiques émet des rayons alpha. Le dosage se fait donc par comptage alpha et non par comptage bêta ou spectrométrie gamma comme c'est le cas le plus fréquemment.

Enfin, FUKAL et MEINKE (99) ont dosé V, As, W, Re, Au, dans les cendres biologiques marines à l'aide d'un détecteur à scintillation à NaI (Tl) pour les rayons gamma, associé à un analyseur de hauteur d'impulsions à 100 canaux.

B) Toxicologie -

L'analyse par activation, de par sa sensibilité, s'applique tout naturellement à la toxicologie, où bien souvent, il s'agit de déceler des traces d'un élément sur une quantité réduite de substrat.

1) Recherche et dosage de l'Arsenic (100, 101, 102).

Il est classique d'admettre qu'après introduction de composés arsenicaux dans l'organisme, l'arsenic s'intègre à la substance constitutive des cheveux au fur et à mesure de leur croissance. Il en résulte qu'ultérieurement, la recherche de l'As ainsi fixé dans le cheveu présente un grand intérêt pour le diagnostic ou la confirmation d'une intoxication arsenicale.

On a donc cherché à déterminer, souvent avec une bonne approximation, l'époque ou les époques de l'introduction de l'As dans l'organisme en recherchant l'emplacement des portions arsenicales des cheveux par rapport à leur racine et en faisant intervenir la vitesse moyenne de croissance des phanères.

GRIFFON et BARBAUD ont fait connaître en 1951 une méthode utilisable en toxicologie (100, 101, 102), permettant la détection de l'arsenic dans les cheveux par l'étude de la radioactivité de cet élément provoquée "in situ". La technique décrite présentait les caractéristiques originales suivantes: détection d'un élément minéral contenu dans une matière biologique sans destruction, ni dénaturation de celle-ci, reproductibilité des mesures, spécificité, possibilité de localisation de l'Arsenic pratiquement continue en fonction de la longueur et partant de la durée de croissance des cheveux.

En outre, l'Arsenic normal des cheveux, qui compte un élément minéral de constitution n'est pas susceptible d'être décelé par cette technique qui met seulement en évidence qualitativement l'arsenic anormal.

L'ensemble de ces caractéristiques présente outre leur nouveauté, un avantage certain sur les techniques chimiques et histo-chimiques utilisées jusqu'alors. Cette méthode est susceptible de servir à l'étude des questions

toxicologiques relatives, notamment à la date d'absorption du toxique et à l'évolution de l'imprégnation de l'organisme par celui-ci dans les empoisonnements arsenicaux.

Il existait auparavant une technique classique qui était une méthode physicochimique des entraîneurs des corps radioactifs.

L'échantillon, les cheveux en l'espèce, dans lesquels on se propose de rechercher et de doser l'arsenic est soumis à la pile atomique à un flux de neutrons thermiques dans des conditions déterminées. L'arsenic qu'il contient devient radioactif. L'échantillon qui renferme l'arsenic radio-actif est ensuite minéralisé comme dans la méthode de CRIBIER en présence d'une quantité connue d'arsenic non radio-actif. Le résidu est soumis à une distillation en présence d'acide chlorhydrique concentré, ce qui permet d'extraire du milieu la totalité de l'arsenic. L'ensemble est réduit par le réactif de BOUGAULT qui précipite la totalité de l'Arsenic radioactif et non radioactif ajouté, sous forme d'un produit pulvérulent brun constitué par l'arsenic métalloïdique en nature. Ce précipité est recueilli, puis pesé. Sa radioactivité est également déterminée à l'aide d'un compteur G.M. Une gamme étalon est préparée avec des quantités d'arsenic connues sous forme d'anhydride arsénieux qui a été irradié à la pile dans les mêmes conditions et en même temps que l'échantillon de cheveux. On déduit, de l'ensemble des opérations effectuées, par comparaison, la quantité d'arsenic présent dans l'échantillon de cheveux.

La méthode de GRIFFON et BARBAUD est par contre une méthode essentiellement physique. La mèche de cheveux est irradiée par un flux de neutrons thermiques à saturation comme dans la technique précédente. La radioactivité de la mèche est ensuite mesurée portion par portion sur toute sa longueur. Les mesures sont effectuées dès la sortie de la pile, puis au bout de 24 heures. Les mesures effectuées permettent d'établir une courbe de radioactivité de la mèche de cheveux en fonction de la longueur, lorsque celle-ci ne renferme pas d'arsenic anormal cette courbe est sensiblement une droite qui s'incline légèrement sur l'axe des abscisses. La présence d'arsenic en proportions anormales se traduit par des boursoufflements de la courbe.

Dans la pratique, les résultats sont explicités par un graphique sur lequel on trace les courbes de la radioactivité provoquée des cheveux au sortir de la pile atomique puis, 24 heures après, en partant en abscisses la longueur des cheveux, la racine coïncidant avec le zéro de l'échelle, et en ordonnées le nombre d'impulsions enregistrées au compteur pour chaque portion de cheveux étudiés.

La seconde courbe étudiée par le jeu normal de l'élimination de la radioactivité des éléments à courtes périodes autres que l'Arsenic montre plus particulièrement, dans le cas général, une ou des zones anormalement arsenicales

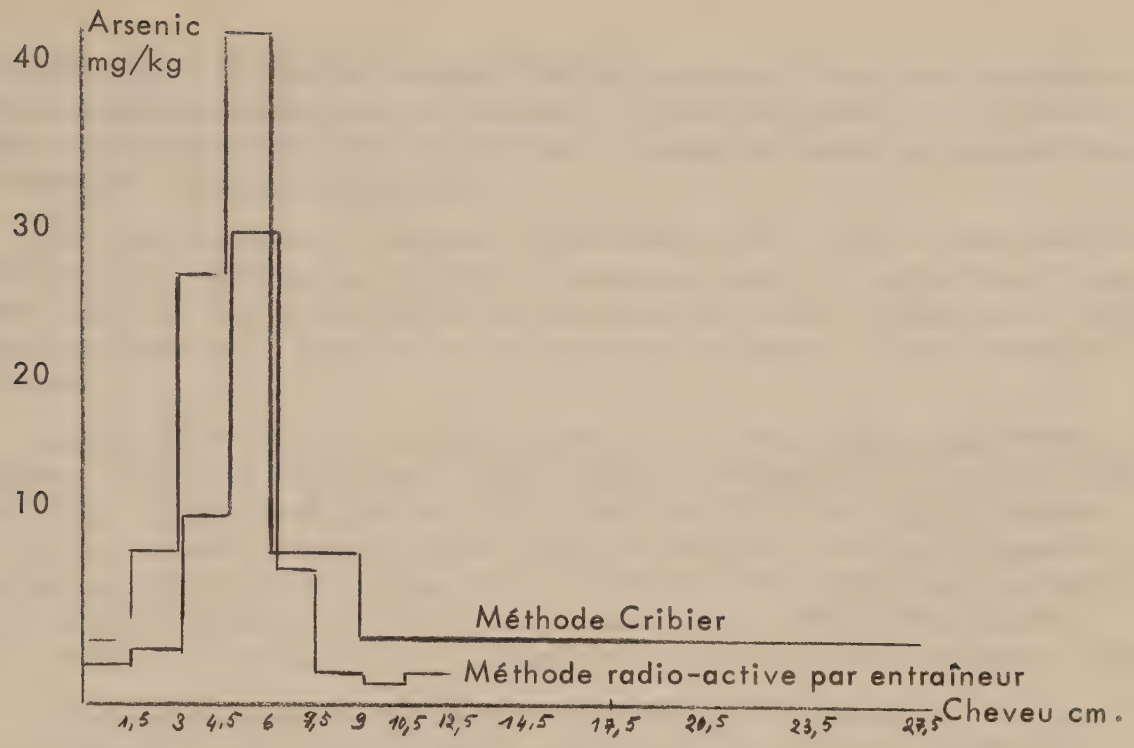

Fig. 1

Etude quantitative de l'imprégnation arsénicale des cheveux de Mme X... par la méthode de Cribier et la méthode par radio-activité et entraineur.

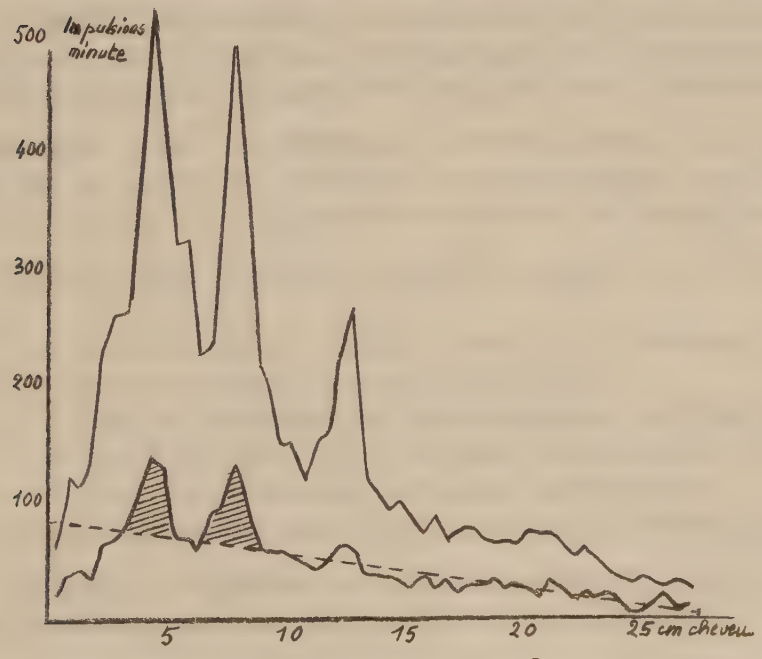

Fig. 2

Mise en évidence de l'arsenic anormal dans les cheveux de Mme X... par la méthode de radio-activité provoquée de H. Griffon et Barbaud.

et des portions où la courbe présente l'allure générale d'une droite correspondant à une imprégnation normale d'arsenic. Toutes les portions de la courbe représentant des boursouflures limitent des surfaces hachurées sur le graphique correspondant aux zones arsenicales.

Les mesures peuvent être aussi rapprochées qu'on le désire pour chaque portion de 5 millimètres, par exemple, comptées à partir de la racine, ce qui permet d'obtenir une image très fidèle des fluctuations de l'imprégnation arsenicale des cheveux en fonction de leur longueur et partant de leur durée de croissance.

Depuis GRIFFON, de nombreux auteurs ont entrepris des expériences similaires. DEWAR & LENIHAN, 1956 (103). HAYNDRICK & SCHANVLIEGE 1958 (104). LENIHAN & SMITH, 1959 (105). SMITH, 1959 (106). Certains ont, non pas mesuré le taux d'arsenic dans les cheveux, mais spécifiquement dans les os (KOHNABREST, 1956 (107) - LICHON, 1959 (108) dans les dents GOTTE & HATTEMER, 1955 (109), alors que SMALE & PATE, 1952 (110), DALE, 1959 (111) envisageaient la fixation de cet arsenic dans différents tissus.

La sensibilité de la méthode par activation est de l'ordre de 10^{-10} g, sensibilité qui n'a été atteinte jusqu'à présent par aucune autre méthode.

2) Recherche et dosage du mercure.

Lorsque l'on compare la sensibilité du dosage du mercure par les différentes méthodes conventionnelles, on s'aperçoit que la méthode colorimétrique, qui est la plus sensible, ne permet de mesurer avec précision que des concentrations supérieures à 5.10^{-8} g (TRUHAUT et BOUDENE) (112). Ces méthodes permettent à coup sûr de mettre en évidence une très légère intoxication mercurielle à condition de pouvoir disposer d'un échantillon biologique important.

Sion et Coll. (113) ont extrait le mercure de l'urine par diverses méthodes :

- électrolyse sur fil de cuivre ou d'aluminium,
- par échange d'ions sur DOWEX 50,
- par récupération sur poudre de fer, de zinc ou de cuivre,
- par distillation de la vapeur de mercure à partir d'une solution d'acide sulfurique contenant un réducteur.

Le mercure ainsi séparé est dosé par activation par les neutrons.

On évite l'évaporation du mercure dans le réacteur en plaçant les échantillons dans des ampoules de quartz étalonnées (114).

Le mercure a été dosé directement dans le sang, sans séparation (115) mais pour avoir une bonne sensibilité, ce qui est nécessaire lorsque les taux

de mercure sont très faibles, une séparation chimique s'impose.

Seul STOCK (116) a essayé sur quelques échantillons de déterminer la teneur normale du mercure dans le sang. La méthode mise en oeuvre (117) (118) (119) reste une prouesse de laboratoire difficilement utilisable comme méthode de recherche.

Récemment, SUZUKI (120, a décrit une méthode de détermination du mercure dans les végétaux, basée sur la méthode de dilution isotopique. Quoique relativement simple, elle ne semble pas permettre de dosage précis au dessus de 10^{-8} g.

L'analyse par activation associée à un traitement chimique simple des échantillons irradiés permet d'atteindre des sensibilités de l'ordre de 10^{-9} g. L'utilisation d'une telle méthode permet de doser le mercure présent dans le sang des sujets normaux; seul un traitement chimique des échantillons irradiés permet d'obtenir une telle sensibilité.

WESTERMARK et STOSTRAND (121) ont décrit une technique applicable dans certaines limites au dosage du mercure dans les tissus biologiques. Cependant, quoiqu'ayant l'élégance d'être affranchi de la nécessité d'une séparation chimique, leur procédé n'est pas suffisamment sensible pour déterminer des taux très faibles de mercure par suite de la radioactivité résiduelle des échantillons.

Parmi les sept isotopes naturels du mercure, deux seulement, par leur abondance isotopique, leur section efficace d'activation, la période des éléments auxquels ils donnent naissance par réaction (n, γ) sont dans des conditions actuelles utilisables pour l'analyse par activation. Ce sont Hg^{196} et Hg^{202}.

L'utilisation du mercure ^{203} pour la mesure de la radioactivité conduit à une sensibilité théorique plus faible par rapport au mercure^{197}, mais cependant nettement suffisante pour permettre le dosage du mercure dans le sang de sujets normaux.

Le plus grand soin doit être apporté aux prélèvements et au conditionnement des échantillons afin d'éviter les contaminations par les vapeurs de mercure souvent présentes dans les laboratoires de chimie.

Le sang dans la technique de COMAR et Coll. (76) est prélevé sur héparine dans la veine cubitale. Une fraction de ce sang (0,3 à 1 ml) est transférée dans une ampoule de quartz; le reste du sang est centrifugé et une fraction de plasma et des globules prélevés.

La pesée des tubes de quartz avant et après leur remplissage permet de connaître la quantité de sang soumis à l'irradiation.

Un étalon est préparé par dissolution de $HgCl_2$ dans l'eau bidistillée.

Après irradiation, on laisse décroître les radioactivités pendant 8 à 15 jours afin de rendre les manipulations chimiques plus rapides.

Ensuite on pratique l'extraction chimique du mercure, qui est finalement distillé sous vide et la goutelette pure et brillante est recueillie dans une cuve de comptage tarée, puis pesée.

A partir des spectres de l'étalon et des échantillons, il est possible de déduire la teneur en mercure des échantillons.

Cette méthode par analyse par activation dont une des caractéristiques essentielles est la possibilité d'éviter toute trace de contamination permet d'affirmer que le mercure est présent à l'état de traces chez le sujet normal dès les premiers mois de l'existence.

Les résultats trouvés, aussi bien dans le sang total, les globules et le plasma, sont indépendants de l'âge du sujet et des appareillages dentaires éventuels (amalgammes).

La grande sensibilité de détection de cet élément associée à une bonne précision de sa mesure doit permettre d'étudier son métabolisme en dehors de toute intoxication.

La moyenne des résultats trouvés est chez le sujet non intoxiqué de:

$3,1 \pm 1,7\ 10^{-3}$ µg/g de plasma

$7,7 \pm 4,1\ 10^{-4}$ µg/g de globules

$5,2 \pm 2,2\ 10^{-3}$ µg/g de sang total.

La sensibilité de la méthode est de l'ordre de 10^{-10} g lorsque la mesure est effectuée à partir de $Hg^{197\ m}$ et 10^{-9} g lorsqu'elle fait appel au Hg^{203}.

3) Recherche et dosage du cuivre, du zinc et du manganèse.

La difficulté du dosage de ces éléments dans les milieux biologiques par les méthodes classiques (122, 123, 124, 125, 126) a amené COMAR et Coll. (76) à étudier les conditions dans lesquelles l'analyse par activation permet de les doser simplement tout en conservant une bonne sensibilité et une bonne précision.

Plusieurs auteurs avaient auparavant étudié les dosages séparés de ces éléments par radioactivation.

BOWEN dosait le manganèse par comptage du Mn^{56} de période $2^h,6$ (24), le cuivre également par comptage de l'isotope Cu^{64}, de période 12,9 h; et le zinc (91) par le $Zn^{69\,m}$.

BANKS, TUPPER, WHITE et WORMALL (127) ont dosé le zinc, par spectrométrie γ de son isotope $Zn^{69\,m}$ de période 13^h 8.

PIJCK, GILLIS et HOSTE ont dosé séparément le cuivre et le zinc (80) dans de très faibles échantillons de sang par spectrométrie γ de Cu^{64} et de Zn^{65} de période 245 j.

Enfin, WESTERMARK (128) dose le manganèse dans la pulpe de papier par spectrométrie γ de Mn^{56}.

Il est intéressant d'étudier les sensibilités de ces différents dosages en tenant compte des différents isotopes radioactifs formés. En effet, l'utilisation des isotopes à vie courte permet en général une sensibilité plus grande mais ne peut être envisagée que par des laboratoires situés à proximité d'un réacteur nucléaire. Par contre dans le cas du zinc, comme dans celui du mercure, le dosage à partir de l'isotope de longue période permet dans de nombreux cas une sensibilité bien suffisante pour des problèmes biologiques. D'autre part, l'utilisation d'un spectromètre γ multicanaux laisse envisager la possibilité de doser simultanément les 3 éléments: zinc, cuivre et manganèse dans les liquides biologiques.

Opérant dans cet ordre d'idées, COMAR et Coll. ont mis au point la technique suivante (76):

Après irradiation de 0,5 à 1 ml de plasma pendant 30 minutes dans un flux de $6\ 10^{12}$ $n/cm^2/sec$, le cuivre et le manganèse sont extraits simultanément à pH 5 par le diethyldithiocarbamate de diéthylamine en solution dans le tétra chlorure de carbone.

Le spectre γ de la solution ainsi obtenue est enregistré grâce à un sélecteur à 100 canaux à mémoire magnétique.

Le pic à 510 KeV dû à l'annihilation des positons du cuivre 64 et le pic photoélectrique à 845 KeV du Mn^{56} sont suffisamment distants l'un de l'autre pour permettre une mesure simultanée et précise de leur surface.

Quoique limitée au dosage du cuivre et du manganèse dans des milieux pauvres en fer et en arsenic, cette méthode de mesure présente le gros avantage d'être extrêmement simple et rapide.

Les résultats auxquels elle conduit sont en accord avec les résultats trouvés par d'autres méthodes (129), sa bonne précision et sa grande sensibilité de détection en font un moyen d'investigation très intéressant en chimie biologique.

L'association de l'extraction par les solvants et la spectrométrie γ permettent de doser simultanément dans le sérum sanguin:

$95\ \mu g/100\ ml \pm 6\ \%$ pour le cuivre

$4,15\ \mu g/100\ ml \pm 3\ \%$ pour le manganèse

Le zinc également extrait à pH 5 par le diéthyldithiocarbamate de diéthylamine n'est malheureusement pas visible sur les spectres correspondants aux dosages du cuivre et du manganèse.

L'énergie de ses photons γ à 438 KeV fait que dans le mélange de ces 3 éléments et dans les proportions où ils sont normalement dans le sérum, le pic photoélectrique du $Zn^{69\ m}$ est noyé dans le fond Compton du cuivre et du manganèse.

COMAR et Coll. (76) ont cependant envisagé la possibilité d'éliminer grâce à l'utilisation du dispositif anti-Compton décrit par PIERSON et repris en France par JULLIOT, le fond Compton du cuivre et du manganèse. Il serait alors possible de voir émerger le pic photoélectrique du $Zn^{69\ m}$ à gauche de celui du Cu^{64}.

Mais après une irradiation de 8 jours de 0,5 à 1 gr de sang dans un flux de $1,5\ 10^{13}\ n/cm^2/sec.$ la quantité de Zn^{65} de période 245 j. produite est largement suffisante pour permettre le dosage de l'élément naturel.

COMAR a mis au point une méthode permettant de doser le zinc dans les eaux mères obtenues après précipitation du mercure en vue de son dosage selon la technique précédemment décrite.

Les eaux mères, après précipitation du mercure sont additionnées de thiosulfate de sodium afin de complexer le cuivre, le mercure, l'argent, l'or et le bismuth éventuellement présents. Le fer est complexé par du citrate de sodium, le zinc est alors extrait par une solution de dithizone dans le tétrachlorure de carbone. La surface du pic du zinc 65 à 1,10 MeV, mesurée grâce à un spectromètre à 100 canaux à mémoire magnétique est alors comparée à celle d'un étalon traité dans les mêmes conditions.

C) Pharmacologie.

L'analyse par activation a été utilisée pour déterminer la pureté de préparations pharmaceutiques à base de phosphate (130) ainsi que pour doser la vitamine B_{12} dans les préparations qui en contiennent (131).

Ce dernier dosage met à profit le fait que quelques microgrammes de Cobalt peuvent être détectés par spectrométrie γ en utilisant le radio-isotope du Cobalt de période 10,5 minutes.

La limite inférieure de détection pour un flux de neutrons thermiques de $10^{12} n/cm^2/sec$ est d'environ $5\ 10^{-8}$ de Cobalt.

D'autre part, la répartition dans les organes de l'aurothioglucose (utilisé dans le traitement de l'arthrite) a été étudiée sur la souris après administration intra péritonéale par dosage de l'or dans les différents organes par radioactivation et spectrométrie γ (132) (133).

D) Biochimie Physio-Pathologique.

1) Recherches et dosages effectués sur le Sang:

Lorsqu'un échantillon est bombardé par un faisceau de neutrons, il y a théoriquement production des isotopes radioactifs suivants: Na - Mg - K - Cu - I - Br - P - Zn - Ca - Cl - Fe - Co - Chacun de ces isotopes émet des rayons α ou γ ou les deux. Seul le Na peut être dosé sans séparation préalable, car sa radioactivité, induite, est plusieurs milliers de fois supérieure à celle des autres éléments présents. (134). Le sérum peut être fractionné en ses radio-anions et radiocations (135) l'évaluation des anions et des cations sériques ne nécessitant qu'un flux neutronique assez faible de l'ordre de $2,5\ 10^8 n/cm^2/sec$. (136).

a) Sodium et potassium.

En combinant l'activation neutronique et la chromatographie sur papier, LENIHAN a dosé le Na et le K (137). PIJCK et HOSTE (138) proposent, eux, deux méthodes.

Dans la technique faisant appel à une spéaration chimique, les prélèvements, de l'ordre du microlitre sont irradiés dans de petits capillaires en silice. Le sodium est dosé de façon sélective par comptage γ ; en tenant compte de l'énergie du pic photoélectrique. Le potassium est précipité au moyen de la dipicrylanime ou du tétraphénylbore, et compté avec un tube G.M. La méthode a été testée au préalable avec des témoins renfermant des doses connues de Na et K, avant d'être appliquée aux dosages dans le plasma humain.

La reproductibilité du dosage est bonne, erreur inférieure à 5 % pour le sodium, à 10 % pour le potassium.

Lorsque les échantillons prélevés sont de l'ordre de 10 microlitres, la détermination du Na et du K est possible sans aucune séparation chimique. L'échantillon et identiquement le témoin sont déposés sur une feuille de papier à chromatographie, et directement irradiés.

Un comptage direct et spécifique du sodium (spectrographie γ) et du potassium (G.M.) est ainsi possible avec une erreur inférieure à 10 %. BOWEN et CAWSE (139) dosent simultanément le Na, K et P, en employant un flux de neutrons de 10^{+12} n/cm^2/sec. et un compteur anticoïncidence. Ils peuvent ainsi détecter 10^{-10} g de Na, 10^{-9} de K et 10^{-10} de P. Leur technique permet de doser ces 3 éléments dans huit échantillons en huit heures.

b) Les halogènes.

Parmi les halogènes, le chlore apparaît comme l'un des éléments essentiels des vertébrés, puisqu'il joue un rôle fondamental dans la balance ionique. Le brome se trouve régulièrement dans le règne animal, mais ne semble pas y jouer un rôle capital. Par contre, l'iode est indispensable au fonctionnement de la glande thyroïde, et sa détermination dans le sang n'est pas des plus aisée. Les premiers, BRUES et ROBERTSON (1947-1950) (140, 141) ont pratiqué des dosages d'iode par activation de la glande, sans aucune séparation chimique.

Une fois les halogènes isolés, par exemple par distillation, le chlore 38 et l'iode 129 peuvent être séparés ou simplement avoir décru avant de compter le brome 82 ou 80.

Les limites de la méthode sont de:

10^{-8} g pour le chlore
10^{-9} g pour le brome
10^{-10} g pour l'iode

Des méthodes de déterminations dans le sang ont été mises au point par BOWEN (1959) (142) LEDDICOTTE et Coll. (1958) (143).

BOWEN (142) a été un des premiers à doser le chlore, le brome et l'iode dans le sang humain au moyen de la méthode par activation. LEONHART (144) a cherché à déterminer le pourcentage d'iode fixé sur les acides aminés, en faisant des chromatographies sur papier, de sérum irradié au moyen de neutrons. De la même manière, BORN et STARK (145) ont pu déceler des doses d'iode de l'ordre de 0,02 μ g, et donnent, comme sensibilité limite de la méthode

10^{-9} à 10^{-10} g d'iode par cm^2 de papier.

En France, deux techniques sont à l'heure actuelle utilisées pour le dosage de l'iode sanguin (76, 146, 147, 148, 149, 150, 151).

En effet, dans un centre hospitalier où sont développées les méthodes de diagnostic des affections thyroïdiennes, il est indispensable de disposer d'une méthode de dosage de l'iode dans les milieux biologiques. C'est pour cela que depuis plus de trois ans, COMAR, KELLERSHOHN, BLANQUET et Coll. (148) ont pratiqué des dosages de l'iode de manière intensive, dans les milieux biologiques les plus variés afin d'aider au diagnostic des différentes affections thyroïdiennes et de permettre d'entreprendre des études cinétiques de longue durée des dérivés iodés synthétisés par la glande thyroïde chez des sujets normaux et pathologiques.

La nécessité de pratiquer de très nombreuses mesures a obligé ces auteurs à concevoir une automatisation maxima dans la réalisation des dosages. Automatisation qui permet de mesurer en continu des échantillons contenant des taux d'iode compris entre 0,1 et 0,001 p.p.m.

Un premier travail de KELLERSHOHN, COMAR, et LE POEC (147) a pu montrer que la sensibilité maxima du dosage de l'iode par activation était de l'ordre de 10^{-10} g pour un flux de neutrons de 5 à 6 10^{-12} $n/cm^2/sec.$ pour une irradiation de 30 minutes et lorsque les mesures sont pratiquées par comptage moins d'une demi heure après la fin de l'irradiation, mais une telle sensibilité est difficilement atteinte pour des mesures de routine, car elle nécessite un temps de comptage long, ce qui limite le nombre d'analyses faites simultanément.

Nous rappellerons cependant le principe de la technique décrite par KELLERSHOHN (147) et COMAR (146). Après irradiation des échantillons et des étalons constitués par 0,05 μg d'iode sous forme d'iodure de sodium dans la soude à 3 % pour éviter l'adsorption sur les parois des tubes de polyéthylène utilisés pour le conditionnement, dans le réacteur EL 3 de SACLAY, le traitement chimique consiste en:

1°) Une minéralisation par le mélange sulfo-chromique à chaud au cours de laquelle l'iode est amené à l'état d'acide iodique, alors que le chlore et le brome sont volatilisés (10 à 15 minutes).

2°) Un traitement de l'iode par la vapeur d'eau après réduction de celui-ci par l'acide phosphoreux (4 à 6 minutes).

3°) Une extraction de l'iode piégé par la soude, par le tétrachlorure de carbone, après addition de 10 mg d'iode entraîneur et oxydation par le nitrite de sodium en milieu acide (2 minutes).

4°) Une précipitation sous forme d'iodure d'argent sur des filtres de 2 cm de diamètre (3 minutes).

Une petite quantité connue d'iode 131 est ajoutée au début de ces manipulations pour mesurer les pertes. La mesure de la radioactivité des échantillons est faite par comptage au Compteur G.M., car l'émission à 2,12 MeV de 76 % des désintégrations et à 1,67 MeV de 16 % des désintégrations conduit à une sensibilité plus grande que la mesure du rayonnement γ à 0,450 MeV émis pour 17 % de désintégrations.

Le dispositif de comptage utilisé se compose de 2 compteurs G.M. à circulation d'hélium à 0,5 % d'isobutane de 33 mm de diamètre, disposés face à face et montés en parallèle afin d'obtenir la géométrie la plus voisine de 4π Avec un blindage en laiton de 5 cm d'épaisseur, le mouvement propre de cet ensemble est de l'ordre de 25 c/min. et 0,1 μ g d'iode 127 irradié dans les conditions décrites et mesuré environ 40 minutes après la sortie du réacteur donne de l'ordre de 4 à 5 10^4 c/mn. Dans ces conditions de comptage, 10^{-10} g d'iode donnent un taux de comptage égal au triple du mouvement propre

Ces compteurs ont été associés à un passeur d'échantillons automatique, muni d'un programmeur constitué par un plateau circulaire percé de 12 trous du diamètre des filtres sur lesquels sont recueillis les précipités d'iodure d'argent. Ce disque passe entre les deux compteurs, si bien que la radioactivité de l'échantillon est mesurée sur ses deux faces sans que la perte par absorption dans l'épaisseur du papier filtre soit importante. Le programmateur est réglé de telle façon que les échantillons soient comptés deux minutes chacun à 25 minutes d'intervalle 3 fois.

Devant le nombre sans cesse croissant des dosages d'iode qui sont demandés au service JOLLIOT (Hôpital d'ORSAY C.E.A.) ces auteurs étudient la posssibilité d'une automatisation totale du traitement chimique et de la mesure de radioactivité.

La comparaison de la méthode de COMAR (146) avec celle de CHANEY (152) a montré que l'analyse par activation conduisait à une précision très supérieure. La reproductibilité au cours du temps a également conduit à la même conclusion. La méthode d'équilibre isotopique appliquée chez le rat a aussi été utilisée comme critère de comparaison (SIMON) (153). Les résultats ont été concordants.

La quasi-totalité de l'iode circulant se trouve sous forme protéique. Cependant dans certains cas, après absorption médicamenteuse ou après administration de produits de contraste iodés, pour examens radiologiques, le dosage de l'iode total sanguin n'est plus représentatif du fonctionnement thyroïdien. Pour cette raison, il est préférable de pratiquer une séparation des différentes

formes sous lesquelles l'iode peut se trouver. A cette fin, COMAR utilise la méthode décrite par BLANQUET et Coll. (154). Une séparation sur résines échangeuses d'ions permet d'obtenir trois fractions.

Une fraction minérale (fraction iodure) et deux fractions protéïques dont l'une correspond à l'iode hormonal et l'autre à l'iode organique non hormonal. Le plasma ou le sérum est placé sur une petite colonne de DOWEX 50 WX4 qui retient l'hormone. Après lavage, la fraction protéique non hormonale est précipitée dans l'effluent par l'acide trichloracétique. Les dosages d'iode sont alors pratiqués dans le sérum total, dans la fraction hormonale fixée sur la résine, et dans le précipité trichloracétique. La mesure de l'iode minéral dans le surnageant trichloracétique est délicate, principalement en raison de la forte teneur en chlore du milieu, et n'est pas faite de façon systématique.

Ces auteurs ont pu ainsi établir des statistiques chez l'homme. Chez l'individu normal, les valeurs dans le plasma se situent entre 4 et 8 μg/100 ml qui se répartissent de la manière suivante:

Iode total = 6,62 $\pm$ 1,68 μg/100 ml

Iode protéique hormonal = 5,06 $\pm$ 1,38 μg/100 ml

Iode protéique non hormonal = 0,96 $\pm$ 0,48 μg/100 ml

Comme on le voit la fraction d'iode protéique non hormonal correspond à environ 16 % de l'iode protéique total (COMAR, 1963) (148). D'après leurs statistiques, 90 % des hypothyroïdiens ont un taux d'iode protéique hormonal compris entre 0 et 3 μg/100 ml.

90 % des individus normaux entre 3 et 8 μg/100 ml

82 % des hyperthyroïdiens ont un taux supérieur à 8 μg/100 ml

A côté de ces exemples d'utilisation diagnostique courante du dosage de l'iode, il a semblé intéressant à ces auteurs d'entreprendre des études métaboliques pour lesquelles l'étude cinétique des phénomènes envisagés nécessite de très nombreuses mesures de l'iode 127 dans les milieux les plus variés.

Les résultats des différents auteurs (BLOCK, WERNER, PITT-RIVERS, RALL 155, 156), sont contradictoires quand à la présence d'iodotyrosines dans le plasma des sujets normaux.

COMAR et Coll. ont ainsi été amenés à doser l'iode 127, par activation dans des chromatogrammes de WERNER. Aucune radioactivité n'est décelable aux Rfs de ces substances, et montre l'absence d'iodotyrosines libres sur ces chromatogrammes.

Par contre, DIMITRIADOU et Coll. (157), STARK et Coll. (158), qui eux aussi ont fait appel à l'analyse par activation sont arrivés à des résultats opposés.

De plus, étant donné la possibilité de mesurer avec précision le taux d'iode alimentaire et d'iode excrété par les malades soumis aux examens, il est possible grâce à la mesure des activités spécifiques dans les différents milieux de l'organisme, après une injection unique d'iode radioactif, de mesurer d'importants paramètres aidant à la compréhension de certains aspects du métabolisme thyroïdien.

COMAR a pu ainsi faire la mesure de l'iode contenu dans la thyroïde, la mesure du taux de sécrétion hormonale, et la mesure des différents "pools" de l'organisme.

c) Composés phosphorés et soufrés.

La chromatographie sur papier associée à l'activation par les neutrons a permis l'analyse des phospholipides plasmatiques. On y a détecté de la lysolécithine (159).

^{31}P a également permis de mesurer les intermédiaires du métabolisme des glucides et des lipides.

De la même façon, les composés soufrés ont pu être dosés (160).

d) Oligo-éléments.

Le rôle important des oligo-éléments dans les processus biologiques et le dosage de ces biocatalyseurs intéresse de plus en plus, les biochimistes et les analystes. PIJCK et HOSTE (80) ont essayé de doser divers éléments dans les matières biologiques par la méthode par activation, car les résultats d'expériences effectuées en vue de déterminer le comportement des éléments Sb, As, Cr, Co, Au, Fe, Cu, Hg, Pb, Mn, Co, V, Ag et Zn sous forme de traces, pendant la destruction de matières biologiques peuvent se résumer comme suit: la destruction par combustion sèche est à rejeter comme méthode générale. Pour la plupart des éléments précipités, il est en effet impossible d'effectuer une récupération quantitative même à des températures relativement basses de 500 à 550°C. Par contre, en minéralisant les substrats organiques à l'aide du mélange d'acides HNO_3 - $HClO_4$ - H_2SO_4 (3:1:1) ont obtient des résultats quantitatifs, sauf pour les éléments Sb, As, Au, Fe et Hg. Pour ces derniers l'emploi d'un réfrigérant à reflux s'impose.

L'examen des réactions secondaires gênantes In^{64} (n-p) Cu^{64}, Fe^{54}(n,α) Cr^{51}, Ni^{58} (n, p) Co^{58} est effectué en irradiant des échantillons de Fe, Zn et Ni dans le flux central et dans la colonne thermique du réacteur.

De ces expériences, on peut conclure, que l'interférence de ces réactions est négligeable pour le cas d'échantillons de sérum, dans des conditions d'irradiation bien déterminées.

Les oligo-éléments Cu, Cr, Zn, Co sont dosés dans le sérum par radioactivation. Pour le cuivre, le chrome et le Cobalt, une méthode de séparation sélective et quantitative doit être employée sur extraction liquide, soit sur distillation sélective. Pour le zinc par contre, une séparation plus complexe s'avère nécessaire.

L'avantage principal de la méthode par activation consiste dans la réduction considérable de l'échantillon.

Le manganèse (intoxication chronique ou accidentelle) a été dosé dès 1958 par COTZIAS et GREENOUGH (161, 162) puis dans les mitochondries par MAYNARD et COTZIAS (163) HUGUES et COTZIAS (164) et également dans les mangano-porphyrines des cellules rouges (BORG et COTZIAS) (165, 166, 167) NORRIS et KLEIN (168). Les travaux de COTZIAS (169) (161) ont pu montrer que le manganèse jouait un rôle important dans de nombreuses réactions enzymatiques. Le manganèse a été dosé par BORG et Coll. (170), sans aucun traitement chimique, en mettant au point une méthode de dosage de cet élément dans le sang en éliminant tous les neutrons d'énergie inférieure à quelques eV par interposition entre l'échantillon et le flux des neutrons d'un écran de cadmium ou de bore. Ces auteurs favorisent grâce au neutrons de résonance la formation de Na^{24} dont la section efficace de résonance n'a lieu que pour des neutrons d'énergie plus élevée et dont le flux est très faible. L'association de cette méthode d'irradiation à un dispositif de comptage particulier (spectrométrie à triple coïncidence) permet de mesurer le manganèse sanguin sans aucun traitement chimique du sang. La sensibilité, bien que nettement diminuée permet cependant d'atteindre des taux de manganèse de l'ordre de 10^{-8} g.

SMITH (171, 172) par contre, pratique une séparation chimique. L'échantillon activé est mis à digérer dans un mélange sulfo-nitrique et extrait avec le chrome de tétraphényl arsonium. Une ultramicro méthode permet de doser le manganèse dans des échantillons en renfermant 0,261 m μg en moyenne avec une variance de $\pm$ 3,4 %. Les auteurs (173) précisent que le plasma humain contient 2,69 g/l de Mn. Chez le lapin, la concentration du plasma reste constante après injection de manganèse tandis que celle du sang total augmente.

COMAR et Coll. (76) ont, eux dosé simultanément le cuivre, le zinc et le manganèse dans le sérum humain (voir Toxicologie). L'échantillon est préalablement lyophilisé, car la décomposition des protéines par la chaleur dans les canaux d'irradiation entraîne un fort dégagement gazeux qui peut faire éclater les tubes de quartz. Ensuite il est irradié 48 heures dans un flux de 1 à $2.\ 10^3$ c/cm^2/s, puis minéralisé par SO_4H_2 + perhydrol, après avoir ajouté du Cu, Mn et Zn comme entraîneur. Les trois éléments sont extraits par le diéthydithiocarbonate de diéthylamine dans le tétrachlorure de carbone et mesuré par spectrométrie gamma.

Les mêmes auteurs ont également montré, de la même manière que le mercure était présent à l'état de traces, chez le sujet normal, dès les premiers mois de l'existence (76).

GIBBONS a dosé l'or (174) par irradiation aux neutrons suivie de purification, détectant 10^{-10} g d'or avec une précision de 2 %.

2) Recherches et dosages effectués dans les milieux de l'organisme autres que le sang.

Le sodium intracellulaire a été dosé sur le muscle du chien. Il a été trouvé égal à 15,61 ± 2,18 meq (175). Le chlore a été calculé sur des coupes délipidées de tissus musculaires sous forme de ^{38}Cl de période 37,3 minutes et émetteur γ de 1,60 et 2,15 MeV (176).

Le cuivre du liquide de céphalorachidien a été déterminé par KJELLIN (177) sur huit sujets normaux et trouvé comme étant à 3×10^{-7} µg/g de LCR.

WIDELL et WESTERMARK décrivent (178) une méthode comprenant une activation neutronique, une précipitation sélective et spectrométrie gamma à l'aide d'un compteur millicanaux à INa (Tl). Il y aurait possibilité de simplifier la méthode par emploi des échangeurs d'ions.

Les phospholipides hépatiques ont été dosés à l'aide du ^{31}P (159). Le foie de la souris contient 27 µg/g de zinc d'après BANKS et coll. (179-180).

KAISER et MEINKE (131) ont déterminé le taux de cobalt présent dans le rein du rat.

SOWDEN dosant le baryum et le strontium par radioactivation sur les tissus autres que le tissu osseux a trouvé que le poumon et l'aorte ont la plus forte teneur en ces deux éléments (181).

Dans les os, les caractéristiques physiques du sodium permettent de le doser facilement par les techniques d'activation par les neutrons, même en présence de quantités importantes de calcium (182). Il en est de même pour le baryum et le strontium: une erreur de 5 % au maximum est commise sur les échantillons contenant de 1 à 50 µg de l'un des deux éléments (183). D'autres auteurs (182) font une séparation chimique après activation afin d'éliminer le calcium. Ils trouvent ainsi que la cendre de fémur de rat contient de 120 à 180 µg de stronium par gr.

Enfin DALE (184) a dosé l'arsenic, l'or et le cobalt dans des tissus de rats et de souris, normaux d'une part et porteurs de tumeurs transplantées d'autre part.

Nous noterons pour terminer ce paragraphe une technique nouvelle utilisant l'activation. En effet, à côté des applications très répandues de l'analyse

par activation à la connaissance de la composition élémentaire de matériaux et plus spécialement à la microanalyse grâce à l'excellente sensibilité de cette méthode, un certain nombre de problèmes ont été résolus dans l'utilisation des traceurs en employant cette technique analytique. C'est le cas où le marquage est effectué au moyen d'un élément, ou d'un isotope, non radioactif, le dosage étant alors fait sur des prélèvements réalisés au cours de l'expérience de traçage. Cette technique de traceurs "à posteriori" associée à l'analyse par radioactivation présente des avantages particulièrement intéressants dûs aux faibles quantités de traceurs nécessaires pour la mener à bien et au plus grand choix ainsi offert pour le traceur.

Dans cette optique l'utilisation comme traceur non pas d'un élément naturel mais d'un isotope de cet élement, ajoute encore un avantage parce qu'elle permet des applications même dans le cas où l'élément intéressant est déjà présent dans le matériau en quantité relativement importante. Le traceur est introduit alors sous forme de l'élément enrichi en un isotope particulier.

JUNOD et LAVERLOCHERE (185) ont rapporté dernièrement une étude concernant le dosage isotopique du ^{48}Ca, dont les possibilités d'applications en biologie et géologie, sont particulièrement étendues. Seul le côté analyse a été considéré par ces auteurs, puisqu'il peut être ainsi étudié sous un aspect général, les applications qui peuvent en être faites en tant que traceur à postériori devenant alors des cas d'espèces.

Par irradiation neutronique, cet isotope du calcium subit la réaction suivante:

$$^{48}Ca\ (n - \gamma)\ ^{49}Ca -.$$

Avec une section efficace 6 = 1,1 barn (abondance isotopique dans le naturel = 0,185 %) et le radioélément formé possède les caracéristiques suivantes:

Période: 8,8 minutes
$E\gamma$ = 3,10 MeV (90 %)

Il a été préconisé de doser le ^{48}Ca par le ^{49}Se qui est le produit de filiation du ^{49}Ca (Période 57 minutes β-pur 2,0 MeV).

Il est en effet intéressant de pouvoir disposer de 57 minutes au lieu de 9 pour effectuer une séparation chimique. Cette technique n'a cependant pas été envisagée par JUNOD et LAVERLOCHERE car le ^{49}Se a l'inconvénient d'être un émetteur β^- pur.

Etant donné la brièveté de la période du ^{49}Ca, il est nécessaire de disposer pour ce dosage d'un ensemble d'irradiation pour "périodes courtes". (Tube pneumatique - Réacteur Mélusine. Grenoble -C.E.N.)

Les cartouches sont en polyéthylène haute pression à l'intérieur desquelles on dispose les flacons renfermant les échantillons.

La durée maximum d'irradiation est de 15 heures. On peut compter une période courte de 3 manières:

a) on enregistre simplement le spectre à un moment donné de la décroissance

b) on emploie la méthode du résidu décrite par BOCK-WERTHMANN (186) et PETIT (187).

c) on utilise le mode multi échelle d'un sélecteur en faisant attention à tenir constante la largeur du canal d'une mesure à une autre.

Le ^{49}Ca est compté que ce soit en spectrométrie γ ou en mode multi échelle par son activité sous le pic de 3 MeV. Des interférences dues à ^{37}S, ^{38}Cl, ^{24}Na, ^{56}Mu sont à craindre.

JUNOD et LAVERLOCHERE ont ensuite à partir de ces comptages établi des droites d'étalonnage en prenant la teneur en ^{48}Ca égale à 0,185 % du calcium naturel. De cette manière, les auteurs ont pu analyser un certain nombre d'échantillons de carbonate de calcium enrichis en ^{48}Ca, purifiés par reprecipitation, provenant d'une expérience de traceur biologique.

La sensibilité du dosage du calcium naturel par le ^{49}Ca est de l'ordre du microgramme.

4 - APPLICATIONS AUX DOSAGES DES PREPARATIONS HOMEOPATHIQUES -

BIJCK (188) dans le cadre d'une coopération avec le service de contrôle des médicaments de l'Association Pharmaceutique Belge a été amené à envisager la détermination des composants métalliques actifs dans les préparations homéopathiques et notamment dans les triturations de lactose.

A cette fin, la méthode par radioactivation paraissait toute indiquée permettant en effet pour bon nombre d'éléments d'atteindre une sensibilité remarquable, dépassant souvent de loin celle des procédés plus conventionnels.

Dans un premier travail PIJCK (208) a envisagé la détermination du zinc dans des triturations de lactose. En irradiant du zinc par des neutrons lents, les réactions suivantes peuvent se produire:

Zn^{64} (n, γ) Zn^{65}	245 jours
Zn^{68} (n, γ) Zn^{69}	52 minutes
Zn^{68} (n, γ) Zn^{69m}	13,8 heures
Zn^{70} (n, γ) Zn^{71}	3 heures.

Parmi les nucléides obtenus le Zn^{69m} est particulièrement intéressant puisqu'il est formé en quantité considérable et sa période 13,8 heures permet une manipulation chimique de durée moyenne.

En effet, le rayonnement γ de 435 KeV étant fort rapproché des rayonnements d'annihilation dûs à diverses contaminations dans le substrat (Cu^{64}) il s'avère impossible d'effectuer un dosage sélectif par mesures descriminatoires à l'aide d'un spectromètre γ. Une séparation chimique préalable est donc indiquée.

Les triturations de lactose de l'ordre du gramme furent mises sous forme de comprimés qui sont ensuite emballés dans du papier filtre et introduits dans une capsule. L'irradiation était de 12 heures sous un flux de neutrons de $5\ 10^{11}$ à 10^{12} $n/cm^2/sec$.

Après irradiation, les échantillons sont pesés dans un micro kjeldahl, on ajoute au comprimé une quantité connue de zinc et de sodium. On opère la distinction, puis l'extraction à l'aide d'un réactif à base de chlorure de mercurique et de sulfocyanure d'ammonium. Le précipité obtenu est séché à l'étuve, transféré dans une fiole de comptage, pesé, et compté dans un compteur type puits (détecteur à scintillation γ).

La reproductibilité de la méthode par radioactivation ainsi que la précision sont bonnes. Il s'avère toutefois que des erreurs importantes sont à craindre lors de la trituration, qui est difficile à contrôler.

La présence de petites quantités de Zn^{65} (245 j) a été décelée par l'analyse de la courbe de décroissance, mais les préparations furent spectrophotométriquement pures.

Suite à ce premier travail, PIJCK (189) proposa le dosage de différentes concentrations de manganèse dans un substrat analogue.

Le manganèse est un élément monoisotopique, son irradiation par les neutrons lents donne uniquement lieu à la formation du Mn^{56} d'après la réaction

$$Mn^{55} (n, \gamma) Mn^{56}$$

Cet isotope est un émetteur β , γ avec une période de 2,58 heures.

Préparées dans les mêmes conditions que les triturations de zinc, les comprimés de manganèse sont irradiés pendant 2,5 heures sous un flux de neutrons de $5\ 10^{11}$ à 10^{12} $n/cm^2/sec$.

Après irradiation ou minéralisation du substrat organique, on sépare le manganèse par une distillation sélective, qui est ensuite comptée spectrophotoélectriquement.

La limite inférieure de la méthode, déterminée par la concentration en manganèse du lactose irradié se situe dans l'ordre de 10^{-7} J.

Dans un troisième travail, PIJCK (190) a décrit le dosage de l'or dans un substrat analogue. L'or est également un élément mono isotopique. Son irradiation par les neutrons lents donne lieu à la formation de Au^{198} d'après la réaction:

$$Au^{197} (N, \gamma) Au^{198}/$$

Cet isotope est un émetteur β γ de période 2,69 j. qui peut à son tour se transformer sous l'influence de neutrons lents en Au^{199} (période 3,15 jours émetteur β , γ).

En irradiant l'or élémentaire, on obtient donc un mélange des deux isotopes Au^{198} et Au^{199} qui sont mesurés simultanément. Il faut tenir compte de cette complexité en analysant les spectres γ.

CONCLUSION

Dans la première partie de ce travail, nous avons envisagé succintement le point de vue théorique de l'analyse par activation: méthode qui consiste à caractériser les éléments d'une substance en les transformant en isotopes radioactifs.

1) Tout d'abord, la préparation des échantillons et particulièrement le rôle des témoins ou "blancs".

2) Ensuite les différents modes possibles d'irradiation: neutrons thermiques, particules chargées.

3) Puis le traitement chimiquement de l'échantillon, l'intérêt de faire la séparation avant l'irradiation, dans le cas où les substances à doser ont une faible durée de vie, et la possibilité de faire cette séparation après l'irradiation, avec adjonction d'entraîneur stable, dans le cas où la substance irradiée est en très faible quantité.

4) Enfin les méthodes de mesures: l'intérêt de la spectrométrie γ, qui permet de caractériser sûrement la substance à doser, si la séparation chimique n'est pas volontairement des plus strictes, mais aussi l'emploi important des comptages β qui sont valables pour doser sans ambiguité la teneur en isotopes déjà isolés.

D'autres techniques sont à l'heure actuelle également utilisées. La spectrométrie des Rx avec des compteurs proportionnels, les comptages en bas fond qui permettent de pousser très loin la limite de détection de certaines activités.

Nous n'avons eu garde de clore cette première partie de notre travail sans envisager la sensibilité de la méthode par activation, en étudiant l'influence des différents paramètres intervenant dans la réaction, et la précision de la méthode, c'est-à-dire la cause des erreurs pouvant interférer sur le résultat du dosage.

Pour terminer, nous avons indiqué les limites actuelles de la méthode par activation.

Dans la seconde partie de ce travail, nous nous sommes employé à montrer quel pouvait être l'intérêt de cette méthode dans la recherche scientifique et tout particulièrement dans le domaine médical et pharmaceutique.

C'est pour cette dernière raison que nous ne nous sommes pas étendus à développer les applications concernant la chimie industrielle, la biochimie, la biologie végétale.

Nous avons par contre insisté sur son emploi en toxicologie qui a permis les dosages de l'arsenic, du mercure, du cuivre, du zinc, et du manganèse. La spectrométrie γ facilitant l'identification de substances difficilement séparables par voie chimique.

Si l'emploi de la méthode par activation n'est pas encore très développé en pharmacologie, il s'est par contre révélé très intéressant en biochimie physio-pathologique. De nombreuses recherches ont été faites dans le dosage des oligo-éléments présents dans le sang. Les travaux ont été particulièrement importants dans le cas de l'iode. Et une méthode fort sensible mise au point par COMAR a permis de situer les valeurs de l'iode total, de l'iode protéïque hormonal, et de l'iode protéïque non hormonal, chez l'individu normal.

L'étude des oligo-éléments en général a été faite par divers auteurs: COTZIAS a dosé le manganèse, PIJCK et HOSTE le Cu, Cr, Zn, Co etc...

Nous avons en conclusion insisté sur le fait qu'il y avait possibilité d'appliquer cette méthode aux dosages des préparations homéopathiques. C'est ainsi que PIJCK a pu réaliser le dosage du zinc, du manganèse et de l'or dans des triturations à base de lactose.

BIBLIOGRAPHIE

1 - CURIE I. & JOLIOT F - C.R. Acad. Sci. 1934, 198, 254.

2 - FERMI

3 - HEVESY G. & LEVI H. - Mat. fys. Med. 1936, 14, 5 et 1938, 15, 11.

4 - ATKINS DH. & SMALES AA. - Advances innorg. Chem et Radiochem. 1959 1, 315.

5 - LOVERIDGE B.A. & SMALES AA. - Methods of biochem. Anal. 1957, p.5. Interscience Publ. N.Y.

6 - DRUYAN R, MITCHELL TG & SPENCER RP. - Radiology, 1958, 71, 856.

7 - SPENCER RP, MITCHELL TG & KING E.R. - Amer. j of Roentgen Rad. Therap and nuclear Med. 1958, 6, 1053.

8 - FOUARGE J. - Ind. Engng, Belge, 1959, 24, 143.

9 - KWAN HSU - 1958, Report UCRL 8513 p. 50 - 1962 - Adv. In Biolog. and Med. Physics p. 41.

10 LAVELOCHERE J. - Comptes rendu des journées sur l'analyse par activation 4 et 5 Mai 1961 - C.E.A. p. 17 - P.U.F. 1963.

11 - PLUMB RC. - Nucleonics, 1955, 13, 8,42.

12 - CHINAGLIA B. - Comptes rendus des journées sur l'analyse par activation, 4 et 5 Mai 1961 - C.E.A. p. 25 , P.U.F. 1963.

13 - HAISSINSKY M. - La chimie nucléaire et ses applications, Masson ed.. 1957, p. 555

14 - OBERLAD E. - Acta Radiol. 1954, 2, 391.

14 bis - SUE P. - C.R. Acad. Sci. 1963, 237, 1696

15 - BASILE R., HURE J., LEVEQUE P & SCHUHL C. - C.R. Acad. Sci. 1954, 239.

16 - MARMIER P., GERLACH E., JANKE J., FLECKENSTEIN A. - Pfl Arch. Ges. Physiol. Dtsch - 1959, 270, 19.

17 - CADWELL D. - Rev. Sci. Instr. - 1962, 23, 501.

18 - SUE P. - C.R. Acad. Sci. 1955, 240, 88

19 - ARDENNE M. & BERNHARD F. - Z. Physik, 1944, 122, 740.

20 - BOYD G. - Analit. Chem. 1949, 21, 335.

Ther.ap and nuclear Med. 1958, 6, 1053.

Med. Physics p. 41.

11 - PLUMB RC. - Nucleonics, 1955, 13, 8, 42.

239.

16 - MARMIER P., CERLACH E., ... Ges. Physiol. Disch - 1959, 210, 19.

17 - CADWELL D. - Rev. Sci. Instr. - 1962, 23, 901.

18 - SUE P. - C.R. Acad. Sci. 1955, 240, 84

19 - ARDENNE M. & BERNHARD F. - Z. Physik; 1954, 139, 240

21 - ALBERT P., CHAUDRON G. & SUE P. - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1953, 20, 97.

22 - SEABORG GT. & LIVINGHOOD JJ. - J. Ann. Chem. Soc. 1938, 60, 1784

23 - KING D. & HENDERSON W. - Phys. Rev. 1939, 56, 1169

24 - BOWEN H.J.M. - J. Nuclear Energy, 1956, 3, 18.

25 - MADDOCK R.S. & MEINKE W.W. - Progress Report Universitu of Michigan 1957 - 1958 - 1959 - 1960, n° 6-7-8-9.

26 - MORRISON GH & FREISER M. - Annal Chem., 1958, 30, 632.

27 - ALBERT Ph., DESCHAMPS N, FOURNET L & LOEILLOT A. - Comptes rendus des journées d'études sur l'Analyse par activation. 4 et 5 Mai 1961, p. 51 - P.U.F. 1963.

28 - GIVARDI F. & PIETRA R. - Anal. Chem. U.S.A. 1963, 35, 173.

29 - BLAEDEL, OLSEN & BUCHANAN - Anal. Chem. U.S.A. 1960, 32, 1866.

30 - THOMPSON, STRAUSS & LE BOEUF - Anal. Chem. U.S.A. 1958, 30 1023.

31 - BLANCHARD RL. & LEDDICOTTE GW. - ORNL 2620.

32 - JERVIS & MACKINTOSH - Conf. Intern. Genève. 1958, Rapport P/189.

33 - SAMSAHL - 1961, Suède, AE. 56.

34 - Monographise diverses. - Cadmium N A S - NS - 3001. -
ARSENIC N A S - NS - 3002
Francium N A S - NS - 3003
Thorium N A S - NS - 3004
Fluor, Chlore, Brome, Iode N A S - NS - 3005
Americium, Curium N A S - NS - 3006
Chrome N A S - NS - 3007
Rhodium N A S - NS - 3008
Molybdène N A S - NS - 3009
Baryum, Calcium, Strontium N A S - NS - 3010
Zirconium, Hafnium N A S - NS - 3011
Astate N A S - NS - 3012
Indium N A S - NS - 3014

35 - MAY S. - Comptes rendus des journées d'étude sur l'analyse par activation 4 et 5 Mai 1961. C.E.A. p. 37 P.U.F. 1963.

36 - LEVEQUE P., DECOUR S., HERING H & JOUQUET G. - Industrial carbon and graphite, 1958 p. 544.

37 - FINSTON H.L. & MISKEL Y. - Ann. Rev. Of Nuclear Science - 1955.

38 - BLANCHARD RL, LEDDICOTTE GW & MOELLER DW - J. Amer. Water Works association - Juillet 1959 p. 967.

39 - GAITTET J. - Thèse Fac. Sci. 1960, Paris.

40 - ALBERT PH, DESCHAMP N, FOURNET & LOEILLOT A. - Comptes rendus des journées d'étude sur l'analyse par activation 4 et 5 Mai 1961, C.E.A. p. 51 - P.U.P. 1963.

41 - CORYELL CD & SUGARMAN N. - Radiochemical studies = the fission products - Books 1, 2, 3 Mac Graw-Hill Book company 1951.

42 - FREISER H. & MORRISON GH. - Ann. Rev. of Nuclear Science - 1959 - Vol. IX.

43 - MORRISON GH & FREISER H. - Anal. Chem. Avril 1960, 32, 37 R.

44 - LAVERLOCHERE J. & MAY S. - Bull. Soc. Chim. 1963, n° 3, 457

45 - LAVERLOCHERE J. - Chimie anal. Fr. 1962, n° 9, 388.

46 - AUBOUIN G. - Rapport DR/SAR - G/62-73 - C.E.N. Grenoble.

47 - AUBOUIN G. & LAVERLOCHERE J. - Rapport C.E.A. N) 2359 - C.E.N. Grenoble.

48 - KRAUSS K.A. & NELSON F. - Conf. Intern. Genève 1955, Rapport P/837

49 - FARIS - Anal. Chem. U.S.A. 1960, 32, 520

50 - WILKINS D.H. - Talanta, 1959, 2, 355.

51 - STRELOW - Anal. Chem. U.S.A., 1960, 9, 1185

52 - Faris - 1960 RICC/173.

53 - TORKILD, ANDERSEN, BYE & KNUTSEN - Act. Chim. Scandin., 1962, 16, 849.

54 - MARTINELLI P. - Comptes rendus des journées d'études sur l'analyse par activation, 4 et 5 Mai 1961, C.E.A. p. 81, P.U.F. 1963.

55 - ALBERT PH. & GAITTET J. - Conférence de l'A.I.E.A. Copenhague 1960. Communication RICC/82.

56 - PIERSON DH. - British journal of applied physics - 1955, 6 et 7, p. 144.

57 - THOMAS DC & CALLOW WJ. - Colloque d'électronique nucléaire de l'A.I.E.A., Paris 1958, Tome I, p. 117. Editions de l'A.I.E.A. (1959).

58 - HOSTE J. ADAMS F. & de SOETE D. - Compte rendu des journées d'études sur l'analyse par activation, 4 et 5 Mai 1961, C.E.A. p. 97, P.U.F. 1963.

59 - JULLIOT C. - Rapport C.E.A. n° 1428 (1960).

60 - AITKEN M.J. - Conférence de l'A.I.E.A. - Copenhague 1960. Communication RICC/37

61 - ALBERT RD - Rev. Sci. Instrum. 1953, 24, 1096.

62 - DAVIS, BELL, KELLEY & LAZAR - I.R.E. Trans of the professional group on nuclear science NSS, 1956, 3, 828.

63 - TRAIL CC & RABOY S. - Rev. Sci. Instrum. 1959, 30, 425.

64 - HOFSTADIER R. & Mc INTYRE J.A. - Phys. Rev. 1950, 78, 619.

65 - BAIR JK & MAIENSCHEIN F.G. - Rev. sci. Instrum., 1951, 22, 343.

66 - CROUTHAMEL C.E. - Applied gamma ray spectrometru, Pergamon Press 1960.

67 - HEATH R.L. - Rapport IDO 16 408, Philips Petrolium Co. A.E.C.- U.S.A.

68 - MAEDER D., MULLER V. & WINTERSTEIGER V. - Helv. Phys. Acta 1954, 27, 3. Traduction CEA A 825.

69 - KUYKENDALL W.E. & WAINERAI RE. - Conférence de l'A.I.E.A. - Copenhague, 1960, Communication RICC/198

70 - LJUGGREN K. - Conférence de l'A.I.E.A. Copenhague 1960. Communication RICE/79.

71 - HOOGENBOOM A.M. - Colloque d'Electronique Nucléaire de l'A.I.E.A. Paris 1958 - Tome I p. 127. Editions de l'A.I.E.A. 1959.

72 - CHINAGLIA B. - Comptes rendus des journées d'études sur l'analyse par activation 4 et 5 Mai 1961, C.E.A. p. 93 P.U.F. 1963.

73 - BORG DC - 2° Conférence Internationale Genève 1958, Volume 24, p. 283

74 - GARDNER D.G. & MEINKE W.W. - International J. of Appli. Rad. and Isotopes n° 3 1958, p. 232.

75 - GUSTAFSON PF.- MARINELLI LD & BRAR SS. - 1958 ANL 5967 p. 154.

76 - COMAR D., LE POEC C., Melle JOLY & KELLERSHOHN C. - Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 1, 56.

77 - MEINKE W.W. - Science 1955, 121, 177.

78 - JENKIN EN & SMALES A.A. - Quart. Rev. Soc. 1956, 10, 83.

79 - BORB DC, SEGEL RE, KIENLE P. & CAMPBELLE L. - Int. J. of. Appl. Rad. Isot. 1962.

80 - PICJK J., GILLIS J. & HOSTE J. - Int. J. of Appl. Rad. Isot. 1961, 10, 149.

81 - MEINKE WW. -Science 1955, 121, 177.

82 - LEVEQUE P. & GOENVEC H. - Bull. Soc. Chim. 1955 p. 1213.

83 - FINEMAN I. - Svensk Kem. I. 1958, 70, 226

84 - SEABORG GT & LIVINGHOOD JJ. - J. Am. Chem. Soc. 1938, 60, 1784.

85 - CLARK H. & OVERMAN R. - M D D C 1949 n° 1329.

86 - KETELLE B., BOYD G. & JACS. - 1947, 69, 2 800.

87 - ALBERT P., CARON M. & CHAUDRON G. - C.R.Acad. Sci. 1951, 233, 1108. - 1953, 236, 1030 - 1954, 238, 686.

88 - BOYD G. - A.C.E.D. 1949, N° 2507.

89 - LOVERIDGE B.A., WEBSTER R.K., MORGAN J.W., THOMAS AM & SMALES A.A. - Anal. Chim. Acta. 1960, 23, 154.

90 - BOWEN HJM - Biochim. J. 1959, 73, 381.

91 - BOWEN H JM. - Int. J. Appl. Rad. Isot. GB. 1959, 4, 214.

92 - BOWEN HJM. - Int. J. Appl. Rad. Isot. GB. 1959, 5, 227.

93 - PIJCK J., RUTTINCK J. & CLAEYS A. - J. Pharm. Belg. 1961, 16, 207.

94 - DALZIEL J.A.W. & HSIA RCH - J. Sci. Food. Agric. GB., 1961, 12, 127

95 - Van ZANTEN B., DECAT D., & LELIART G. - Talanta GB 1962, 9, 213.

96 - BOWEN HJM. - Biochem. J. 77, 79.

97 - YUROX HW - Dissert abst USA. 1960, 21, 46.

98 - GARIN Mme A. & THELLIER M. - Bull. Soc. Fr. Physiol. Veg. 1958, 4, 63.

99 - FUKAI R. & MEINKE W.W. - Nature, 1959, 184, 815.

100 - GRIFFON H. & BARBAUD J. - C.R.Acad. Sci. 1951, 232, 1455.

101 - GRIFFON H. & BARBAUD J. - Ann. Pharm. Franc. 1951, 9, 545.

102 - GRIFFON H. & LE BRETON R. - J. Med. Brod., 1957, 5, 776.

103 - DEWAR WA & LENIHAN JMA. - 1956, Scot. Med. J. 1, 236.

104 - HAYNDRICK & SCHANVLIEGE - 1958.

105 - LENIHAN JMA & SMITH H. - 1959 - Proc. Znd. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy, Genève A/Conp/15P/69.

106 - SMITH H. - 1959, Anal. Chem. 31, 1361.

107 - KOHN - ABREST ME. - Ann. fals. et fraudes, 1956, 49, 407. Anal.Abstr. 1957, 4, n° 1297.

108 - LICHON - 1959.

109 - GOETTE & HATTEMER J.A. - Z. Naturforsch 1955, 10, 343.

110 - SMALES A.A. & PATE B.D. - Analyst. 1952, 77, 188.

111 - DALE - Dissert. Abstr. U.S.A., 1959, 20, 472.

112 - TRUHAUT R. & BOUDENE C. - Bull. Soc; Chim. 1959, P. 1859.

113 - SION H., HOSTE J. & GILLIS J. - Int. Symp. Microchem. Tech. University PARK Pa. 1961, SI p. 45

114 - LJUNGGREN K. & WESTERMARK T. - Pure App. Chem. 1960, 1, 127

115 - WESTERMARK T. & SJOSTRAND. - Int. J. App. Rad. Isot. 1960, 9, 115.

116 - STOCK A. - Biochem. Zeit. - 1940, 73, 304.

117 - STOCK A., CUCUEL F. & KOHLE H. - Zeit. F. Angew. Chem. 1933, 46, 187.

118 - STOCK A. & NEUENSCHWANDER LEMMER. - Berd. Deutsch. Chem. Ges. 1938, 71, 550.

119 - STOCK A., & NEUENSCHWANDER-LEMMER - Ber. D. Deutsch. Chem. Ges., 1939, 72, 1844.

120 - SUZUKI H. - The Science report of the Tokohy University - Series I - 1959, 43, 161.

121 - WESTERMARK T. & SJOSTRAND B. - Int. J. Appl. Isot. 1960, 9, 115.

122 - DEZSO I. & FULOP T. - Mikrochim. Acta. 1959, 11, 592.

123 - RICE E.W. - J. Lab. Clin. Med. - 1960, 55, 324.

124 - VALLEE E BL. & GIBSON JG. - J. Biol. Chem. 1948, 176, 435.

125 - BENTLEY OG, SNELL EE & PHILLIPS P.H. - J. Biol. Chem. 1947, 170, 343.

126 - SINGLE W. - Nature, 1957, 180, 250.

127 - BANKS T.E., TUPPER R., WHITE EMA, & WORMALL A. - Int. J. Appl. Rad. Isot. 1959, 4, 221.

128 - FINEMAN J. & WESTERMARK T. - Int. J. Appl. Rad. Isot. 1960, 8, 186

129 - SPECTOR W.S. - Handbook of Biological data W.B. SAUNDERS Company 1956.

130 - CASTAGNOU R. & JOLY J. - Bull. Soc. Pharm. Bx. 1955, 94, 75

131 - KAISER DG. & MEINKE WW. - Talanta gb. 1960, 3, 255.

132 - VACIK JP. - Dissert. Abst. U.S.A. 1960, 21, 67.

133 - VACIK J.P. & CHRISTIAN J.E. - J. Pharm. Sci. U.S.A. 1961, 50, 225.

134 - SPENCER R.P., MITCHELL T.G. & KING E.R. - Amer. J. of Roentgen Rad. Therp. And Nuclear Med. 1958, 6, 1053.

135 - SPENCER R.P., MITCHELL TG & KING E.R. J. Lab. Clin. Med. U.S.A. 1957, 50, 646.

136 - SPENCER R.P., MITCHELL TG. & KING E.R. - Int. J. Appl. Rad. and. Isot. G.B. 1957, 3, 104.

137 - LENIHAN JMA. - Pure Appl. Cham. G.B. 1960, 1, 81.

138 - PIJCK J. & HOSTE J. - Clin. Chim. Acta, 1962, 7, 5

139 - BOWEN HJM & CAWSE P.A. - Analyst. GB. 1961, 86, 506.

140 - BRUES AM & ROBERTSON OH. - 1947, Rpt. ANL. 4108 p. 104.

141 - BRUES AM & ROBERTSON OH. - J. Lab. Clin. Med. 1950, 36, 804

142 - BOWEN H.J.M. - Biochem. J. 1959, 73, 381.

143 - LEDDICOTTE GW et REYNOLDS SA. - 1959, Proc. Znd Conf. Peaceful Uses. Atomic Energy Genève 1958, A/ conf/ 15/P/69.

144 - LEONHART W. - Kenergie Dtsch. 1961, 4, 395

145 - BORN H.J. & STARK H. - Atomkernegie Dtsch. 1959, 4, 286.

146 - COMAR D. - Thèse Pharmacie Mention Université n° 360 Paris 1962.

147 - KELLERSHOHN C., COMAR D. & LE POEC C. - Rapport C.E.A. 1962, n° 2124.

148 - COMAR D., BLANQUET P., RIVIERE R. & KELLERSHOHN C. - Ann. Fac. Sci. Clermont-Ferrant, Phys. 7° Fasc. TV. De Bussac Ed.

149 - COMAR D., LE POEC C., JOLY M. & KELLERSHOHN C. - Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 56.

150 - COMAR D. & KELLERSHOHN C. - C.R. des journées d'Etudes sur l'analyse par activation. 4 et 5 Mai 1961, p. 71, P.U.F., 1963.

151 - COMAR D., RIVIERE R. & KELLERSHOHN C. - 3° Colloque de Biologie de Saclay. Sept. 1963 p. 307, P.U.F. 1964.

152 - CHANEY A.L. - Ind. Engng Chem. 1940, 12, 179.

153 - SIMON C., COMAR D. & KELLERSHOHN C. - 1964 . Sous presse.

154 - BLANQUET P., MEYNIEL G. & SAVOIE J.C. - C.R. Acad. Sci. 1960, 250, 217.

155 - BLOCK R.J., WERNER S.C., MANDL R.H. & ROW W.W. - Arch. Bioch. Biophys. 1960, 88, 98.

156 - PITT-RIVERS R. & RALL J.E. - Endocrinology, 1961, 68, 309.

157 - DIMITRIADOU A., TURNER DCR, SALTER JDH & FRASER. - Biochem. J. 1962, 82, 20 p.

158 - STARK H. & KNORR D. - Atomkenergie 1961, 6, 408.

159 - BLOMSTRAND R., NAKAYAMA F. - Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1962, 14, 28.

160 - BENSON A.A., MARUO B., FLIPSE R.J., YOROW H.W. & MILLER W. W. - 2° Int. Conf. Genève 1958, 15/P/858.

161 - COTZIAS G.C. - Phys. Reviews 1958, 38, 503

162 - COTZIAS G.C. & GREENOUGH J.J. - J. Clin. Invest. 1958, 37, 1298.

163 - MAYNARD LS. & COTZIAS G.C. - J. Biol. Chem. 1955, 214, 489 .

164 - HUGUES ER. & COTZIAS G.C. - Am. J. Physiol. 1961, 201, 1061.

165 - BORG D.C. & COTZIAS G.C. - J. Clin. Invest. 1958, 37, 1269.

166 - BORG D.C. & COTZIAS G.C. - Nature, 1958, 182, 1677.

167 - BORG D.C. & COTZIAS G.C. - Proc. Nat. Academy of Sciences 1962, 48, 617.

168 - NORRIS G.R. & KLEIN R.S. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961, 106, 288

169 - COTZIAS G.C. - In. Mineral Metabolism. An "Advanced Tratise" Vol 2 Part. B.P. 403. Academic Press N.Y.

170 - BORG D.C., SEGEL R.E., KLENLE P. & CAMPBELL - Int. J. Appl. Rad. Isot. 1961, 11, 10.

171 - SMITH H. - Annal. Chem. U.S.A. 1959, 31, 1361

172 - SMITH H. - Anal. Chem. U.S.A. 1962, 34, 190

173 - PAPAVASILIOU P.S. & COTZIAS G.C. J. Biol. Chem. U.S.A. 1961, 236, 2365

174 - GIBBONS D. - Int. J. Appl. Rad. Isot. G.B. 1958, 4, 45

175 - REID A.F., DALDWELL R.L. & VANATTA I.C. - Arc. Biochem. Biophisi. 84, 498, 1959.

176 - BERGSTROM J. - Nature G.B. 1959, 184, 1504.

177 - KJELLIN K. - J. Neurochem. GB. 1960, 6, 95.

178 - WIDELL M & WESTERMARK T. - Atompraxis Dtsch. 1961, 7, 201.

179 - BANKS TE, TUPPER R., WHITE E.M.A. & WORMALL A. - Biochem. J. 59, 71, 21 P.

180 - BANKS TE, TUPPER R., WHITE E.M.A. & WORMALL A. - Int. J. Appl. Rad. Isot. 1959, 4, 221.

181 - SOWDEN E.M. - Biochem J. 1958, 70, 712.

182 - MATSUMURA Y & FUJINO R. - J. Biochem. Jap. 1961, 49, 561.

183 - HARRISON G.E. & RAYMOND W.H.A. - J. Nucl. Energy G.B. 1955, 1, 290.

184 - DALE B.M.C. - Dissert. Abst. U.S.A. 1959, 20, 472.

185 - JUNOD & J. LAVERLOCHERE - 3° Congrès Int. de Biologie. Saclay, Sept. 1963, P. 337. P.U.F. 1964

186 - BOCK-WERTHMANN - Conf. Modern Trendes in Activation Analysis. Texas A. & M. College p. 145, 1961.

187 - PETIT - Production and use of Short lived radioisotopes. Vienne, 1962, p. 29

188 - PIJCK J. - J. Pharm. de Belgique 1962, 7-8 p. 203

189 - PIJCK J. - J. Pharm. de Belgique, 1962, 7-8 p. 210.

190 - PIJCK J. - J. Pharm. de Blegique 1962, 9-10 p. 323.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION - Page 2

PREMIERE PARTIE - L'ANALYSE PAR ACTIVATION 4

I - Préparation des échantillons 5
II - Irradiation 7
III - Traitement chimique de l'échantillon 12
IV - Méthodes de mesure 21
V - Sensibilité de la méthode 25
VI - Précision de la méthode -Cause d'erreurs 29
VII- Limites de la méthode 32

DEUXIEME PARTIE - APPLICATIONS DE L'ANALYSE PAR ACTIVATION. 35

1 - Application à la Chimie Industrielle 35
2 - Application à la Géochimie 36
3 - Applications biologiques 36

A -Biologie végétale 36
B -Toxicologie 37
C -Pharmacologie 45
D -Biochimie physio-pathologique 45

4 - Applications aux dosages des préparations homéopathiques 54

CONCLUSION 57

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION - Page 2

PREMIERE PARTIE - L'ANALYSE PAR ACTIVATION 4

I - Préparation des échantillons 5
II - Irradiation 7
III - Traitement chimique de l'échantillon 12
IV - Méthodes de mesure 21
V - Sensibilité de la méthode 25
VI - Précision de la méthode -Cause d'erreurs 29
VII- Limites de la méthode 32

DEUXIEME PARTIE - APPLICATIONS DE L'ANALYSE PAR ACTIVATION. 35

1 - Application à la Chimie Industrielle 35
2 - Application à la Géochimie 36
3 - Applications biologiques 36

A -Biologie végétale 36
B -Toxicologie 37
C -Pharmacologie 45
D -Biochimie physio-pathologique 45

4 - Applications aux dosages des préparations homéopathiques 54

CONCLUSION 57

BIBLIOGRAPHIE